

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921

THÈSE

POUR LE

No
193

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Gaston BERGÈS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

NÉ LE 4 MARS 1888

A PARIS

LA

PHÉNYLÉTHYLMALONYLURÉE

(Gardénal, Luminal)

dans le Traitement de l'Epilepsie.

Président : M. PAUL CARNOT, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE POLYLOTTE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

—
1921

221

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Gaston BERGÈS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

NÉ LE 4 MARS 1888

A PARIS

LA

PHÉNYLÉTHYLMALONYLURÉE

(Gardénal, Luminal)

dans le Traitement de l'Epilepsie.



Président : M. PAUL CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE POLYLOTTE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

1921

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN: M. ROGER

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	BROCA André
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉ
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU.

MM.

Agrégés en exercice

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTÉ
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LÉVY-SOLAL	SCHWARTZ
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (Henri)	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur **Paul CARNOT**

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Officier de la Légion d'Honneur

*en témoignage de ma respectueuse
et profonde reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur **GASTON MAILLARD**

et à Monsieur le Docteur **RAFFEGEAU**

*en remerciement sincère de leurs
bienveillants conseils.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. les Docteurs Paul REYNIER et Pierre E LAUNOIS
in memoriam

MM. les Docteurs CHAUFFARD, Pierre DELBET, LEGUEU
BAR, SAVARIAUD, MICHON.

EXTERNAT :

M. le Dr ALBARRAN (*in memoriam*) (Hôpital Necker 1909-1910)

M le Docteur LENORMANT »

M. le Docteur MARION »

M. le Docteur HEITZ-BOYER »

M. le Docteur BOULLOCHE (Hôpital Bretonneau 1910)

M. le Docteur FAISANS (Hôpital Beaujon 1913)

M. le Docteur MORAX (Hôpital Lariboisière 1913)

M. le Docteur CARNOT (Hôpital Beaujon 1919-1920)

M. le Docteur HARVIER »

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études médicales, il nous est doux d'évoquer les jours heureux de leur début, ainsi que l'existence familiale et active de nos deux premiers services d'hôpital, aux côtés de notre Ami Jacques REYNIER, le meilleur des amis. Son père, le Docteur Paul REYNIER fut notre premier maître, le plus paternel ; il nous apprit à examiner les malades et encore à les soigner avec cœur : aussi lui en gardons-nous une reconnaissance émue. Mais nous n'oublions pas davantage notre premier " Patron " de médecine, le Docteur Pierre E. LAUNOIS, dont l'enseignement plein d'esprit reste gravé dans notre mémoire.

Ces trois figures aimées remplissent si complètement nos souvenirs les plus chers qu'il nous est impossible aujourd'hui de les séparer. La mort impitoyable les réunit plus étroitement encore et notre première pensée s'arrête longuement, tristement devant elles.

Nous voulons également remercier tous nos maîtres, mieux qu'en une brève dédicace, de leurs précieuses leçons et de leur sollicitude, mais en particulier Monsieur le Professeur Paul CARNOT qui, la guerre finie, a bien voulu nous permettre de terminer auprès de lui notre externat et nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider notre thèse.

Toutefois, notre gratitude s'adresse très spécialement à Monsieur le Docteur Gaston MAILLARD, sans lequel ce travail n'aurait jamais vu le jour : il nous a ouvert toutes grandes les portes de son Service à l'Hospice de Bicêtre et prodigué d'utiles conseils.

Nous remercions également Monsieur le Docteur RAFFE-GEAU (du Vésinet) de son accueil aimable et des précieux documents qu'il a bien voulu nous communiquer ; enfin et très cordialement nos amis CODET et COTY, internes de Monsieur MAILLARD, ainsi que tous ceux qui nous ont aidé dans ce travail.

INTRODUCTION

Avant d'aborder l'étude thérapeutique de la Phényléthylmalonylurée dans l'épilepsie, nous avons voulu, dans la Première Partie de cette thèse, résumer les particularités des traitements actuels, pour permettre des comparaisons ultérieures.

Nous avons réservé la Deuxième Partie aux généralités historiques, chimiques et physiologiques qu'il importe de connaître.

Dans la Troisième Partie, après avoir vu comment s'administrait le médicament, nous insistons point par point sur ses effets dans les différentes manifestations épileptiques ainsi que dans les diverses formes du mal.

Dans la Quatrième-Partie, nous examinons un peu longuement l'action spéciale du traitement sur l'état mental des comitiaux ainsi que son influence sur l'état général.

Par quelques lignes enfin, dans une Cinquième Partie, nous essayons d'indiquer ce qu'on est en droit d'attendre d'un remède efficace, pour améliorer la triste condition des épileptiques au point de vue social.

Notre travail se termine par 75 observations, dont 45 se rapportent à des malades de Monsieur MAILLARD, suivis pour la plupart à l'Hospice de Bicêtre. Nous y avons joint 14 graphiques qui permettent de voir rapidement l'allure habituelle des crises ou des vertiges, sous l'influence des médicaments employés.

PREMIÈRE PARTIE

Considérations Générales sur l'Épilepsie et son Traitement.

L'épilepsie a de tout temps existé et, parmi les traitements innombrables destinés à la combattre, il en est d'aussi vieux que le mal lui-même : c'est dire que leur liste s'allonge démesurément, puisqu'elle s'ouvre aux jours antiques de la mythologie et qu'aujourd'hui nous l'augmentons encore.

Nous tenons d'Aristote qu'Hercule fut épileptique et donna son nom à la terrible infirmité dont il souffrit toute sa vie. Même, il présenta les accès les plus violents de démence furieuse, et la légende nous enseigne que ses crises s'espacèrent par l'usage des graines de l'ellébore et des sucres précieux de la jusquiame.

Notre tâche n'est point ici de faire l'historique du mal comitial et de son traitement ; il serait fastidieux d'énumérer les centaines de médications, de règles, de régimes appropriés, tour à tour vantés, puis mis à l'écart. Cette immense compilation n'offre, à vrai dire, qu'un intérêt documentaire et nous montre plus clairement la pauvreté de nos moyens habituels, puisqu'aujourd'hui, nous en sommes encore réduits à une thérapeutique de symptôme, imitant en cela les premiers

hommes de l'art, comme eux, nous laissant guider par l'origine présumée du mal, comme eux, n'obéissant souvent qu'aux suggestions d'un empirisme obscur.

L'épilepsie affecte des allures mystérieuses qui sont la cause même de notre ignorance. De tout temps elle inspira la terreur ; comme la foudre, brutalement elle frappait sa victime et la soudaineté jointe à la violence des accidents observés, fit croire à leur origine divine ou démoniaque.

Puis les siècles passèrent et les définitions se multiplièrent.

Nous en avons retenu que le mal comitial ne constitue pas une entité morbide ; nous n'en connaissons pas la nature : nous enregistrons seulement une série de symptômes divers mais bien déterminés, qui souvent ne permettent pas cette distinction facile et encore classique entre les formes essentielles et jacksonniennes, et qui peuvent se retrouver dans d'autres variétés, chez les alcooliques par exemple.

Il en résulte qu'aujourd'hui, l'épilepsie n'est autre chose qu'un groupe de syndromes, caractérisés par l'apparition brusque de crises motrices, sensitives ou psychiques, avec perte habituelle de la conscience, soit totale, soit partielle. Ces états se reproduisent à intervalles plus ou moins rapprochés, réguliers ou non et sont suivis d'une amnésie portant sur la période qui limite la crise.

Les accès ou Grand Mal, les absences et les vertiges ou Petit Mal, sont abondamment décrits dans tous les traités ; ils constituent les manifestations paroxystiques de l'épilepsie. Mais au même rang viennent les équivalents psychiques ou troubles passagers de l'esprit, liés ou non à la crise ; ils revêtent les aspects les plus changeants et ce sont eux qui, dans le mal comitial, fournissent une si grande diversité de symptômes selon le malade observé : accès confusionnels, agitation, impulsions plus ou moins violentes ou dangereuses, formes délirantes avec ou sans confusion, fugues, idées mystiques ou de persécution. Quels qu'ils soient, ces équivalents ne devront

pas être confondus avec les troubles psychiques chroniques ou état mental habituel des épileptiques, sur lequel nous insisterons ultérieurement.

Il faut arriver à SYDENHAM pour découvrir dans la thérapeutique de l'épilepsie des potions calmantes et hypnotiques : le laudanum y intervient pour une large part.

Après lui, HOFFMANN eut le rare mérite d'utiliser les sédatifs et les cordiaux, sans toutefois négliger la vieille médication dépressive et dérivative, qui, depuis l'antiquité, alternait purgatifs, émissions sanguines, sétons, cautères et moxas.

Enfin l'époque contemporaine, avec les progrès de la chimie, nous apporta depuis un siècle quantité de préparations nouvelles et compliquées, qui tour à tour furent essayées. La cause de leurs succès passagers réside évidemment dans la nature même du mal, puisqu'un changement quelconque dans la vie d'un comitial, telle l'institution d'un régime nouveau ou la suppression d'un traitement en cours, peut diminuer le nombre des crises ou même les arrêter pendant quelque temps.

Aussi convient-il, avant de vanter les mérites d'un nouveau médicament, de savoir tempérer son plus bel enthousiasme, car tout traitement d'épilepsie, quel qu'il soit, n'exclut jamais la prépondérance des influences hygiéniques auxquelles Hippocrate donnait une importance exclusive, et nous croyons avec Delasiauve que « l'épilepsie a besoin d'une hygiène bien entendue pour obvier à des conditions qui rendent les remèdes superflus. »

Médications Contemporaines.

Avant d'aborder l'étude de la Phényléthylmalonylurée, nous ne pouvons éviter un rapide examen des traitements proposés dans les dernières années : nous essaierons, en quelques mots, de dégager leurs mérites et leurs inconvénients.

Sans nous arrêter aux méthodes chirurgicales, déjà admises par ARÉTÉE avec l'opération du trépan et dont l'emploi est bien délimité ; sans insister davantage sur l'électrothérapie que préconisa HARTENBERG, nous citerons en passant la ponction lombaire, pratiquée par quelques-uns, dans un but décompressif.

Parmi les méthodes médicales, la sérothérapie a pu donner quelques résultats. Seules des améliorations fortuites, observées à la suite d'injections antirabiques, conduisirent à la recherche d'un sérum spécifique. Puis, M. le professeur CALMETTE (de Lille) étudia avec A. MÉZIE l'action du venin de Crotale sur les états épileptiques. Leurs recherches aboutirent en 1914 à la thèse de PRÉVOST (1), dans laquelle plusieurs observations intéressantes se trouvent consignées.

Si l'opothérapie thyroïdienne a pu guérir certains états liés à l'insuffisance de la glande thyroïde, moins probants furent les essais tentés avec le suc ovarique (TOULOUSE et MARCHAND), puis avec les extraits cérébraux, malgré quelques améliorations de l'état psychique dues à l'usage de la cérébrine.

Parmi les agents chimiques utilisés pendant le dernier demi-siècle, l'oxyde de zinc, qui eut de nombreux partisans et dont HERPIN faisait la base exclusive de ses prescriptions, est maintenant complètement abandonné ; de même les sels de chaux, d'argent, de magnésie ; de même la trinitrine et la cholestérine.

(1) M. PRÉVOST. Contribution à l'étude de l'épilepsie dite essentielle par le venin de Crotale. - *Thèse de Lille* - 1914.

Seuls quelques alcaloïdes, comme la picrotoxine, mais surtout ceux fournis par les différentes solanées, ont paru exercer un rôle utile, et la vieille belladone, remise en honneur par TROUSSEAU, fut parfois un précieux adjuvant, quand le bromure devenait inefficace ou était mal toléré.

Le chloral et la paralaldéhyde sont restés fort en usage et, dans quelques cas d'extrême agitation ou de crises subintrantes, si le traitement classique devient insuffisant, il est certain qu'on peut tirer profit de ces deux hypnotiques.

Mais, élimination faite des traitements précédents qui ne sont qu'accessoires, nous ne retiendrons, en fin de compte, que deux sortes de composés chimiques, les sels de brome et ceux de bore, dont l'efficacité ne peut être mise en doute. Aussi leur réservons-nous une place spéciale dans les pages qui vont suivre.

Médication Bromée.

Le **Bromure de potassium** fut parmi les bromures le premier utilisé, et c'est encore lui qui est le plus généralement prescrit aujourd'hui. Ses propriétés remarquables, découvertes par Ch. LECOCK en 1857, se sont par la suite imposées, surtout depuis les travaux de Voisin qui a su en réglementer l'usage indéfiniment prolongé, préconisant les faibles doses au début, pour atteindre graduellement la ration quotidienne nécessaire et suffisante, soit de 4 à 8 gr. le plus souvent.

Son action dépressive sur le système nerveux s'exerce également sur la moëlle, ainsi qu'en témoigne la disparition du réflexe pharyngé. Malheureusement, cette dépression, trop souvent exagérée par l'emploi des doses massives et continues, n'est pas sans inconvénients.

Sans compter les *accidents du bromisme aigu*, connus

depuis GUEBLER sous le nom d'ivresse bromique, les effets d'intolérance sur l'appareil digestif sont fréquents : le bromure détermine des brûlures gastriques, de la constipation ou de la diarrhée, parfois des vomissements ; l'haleine est fétide et les dents se carient. Enfin les accidents cutanés sont habituels : l'acné bromique, qui siège surtout à la face et au cou, mais peut envahir tout le corps, est souvent hypertrophique et pustuleuse.

Il s'ensuit que l'état général est franchement mauvais et l'anémie évolue vers une sorte de cachexie, avec amaigrissement progressif.

Il est certain qu'à faible dose, le bromure de potassium n'a pas d'inconvénients ; même, sa toxicité est faible, puisque l'ingestion de 25 à 30 grammes par jour a pu n'entraîner aucun accident grave. Mais dans l'épilepsie, l'administration du médicament doit être presque ininterrompue et des doses élevées, atteignant 5 et 8 grammes par jour sont souvent nécessaires ; d'où son action nuisible sur l'organisme.

Craignant donc une toxicité spéciale du potassium, on a voulu s'adresser aux autres bromures alcalins ; mais aucun n'a paru aussi efficace.

Le Bromure de sodium, plus riche en brome et d'une saveur moins désagréable, a l'inconvénient de s'éliminer rapidement et son action, de courte durée, est surtout périphérique.

Le Bromure d'ammonium, administré à doses deux fois moins élevées, en raison de sa richesse en brome, fut préconisé par BROWN-SÉQUARD et CHARCOT. Mais d'après M. le professeur POUCHET, les sels d'ammoniaque n'ont que des désavantages. Il serait donc à proscrire de la médication polybromurée, si employée aujourd'hui.

Le Bromure de strontium semble, de tous les autres, le mieux toléré et l'on s'accorde à lui trouver une efficacité équivalente à celui de potassium. Il se fixe sur les centres et c'est le sel qui peut fournir la mise en liberté la plus complète

de brome. Cependant, il est rarement pur et la présence de baryum dans le composé le rend très toxique.

Tous les autres bromures, essayés tout à tour, sont maintenant abandonnés ; mais plusieurs préparations à base de brome et destinées à suppléer les bromures alcalins ont eu quelques succès dans ces dernières années. Nous voulons parler de la sabromine (bibromobénéhate de calcium), de l'uréabromine et surtout du *sédobrol*.

Ce dernier médicament, présenté il y a quelque sept ou huit ans par DEMOLE, pour le traitement de l'épilepsie, est un composé de bromure de sodium et d'extraits savoureux achlorurés d'origine végétale. Il a souvent donné des résultats remarquables, en diminuant les accès, et il a l'avantage d'être facilement accepté par les malades. Nous avons plusieurs fois noté sa supériorité sur les bromures, tels qu'on les donne communément.

Bromure et régime déchloruré. — L'usage des boissons abondantes, des diurétiques, des purgatifs et même du régime lacté étant souvent insuffisant, pour éviter les graves inconvénients du bromure, RICHET et TOULOUSE songèrent à la possibilité d'en abaisser les doses efficaces par la déchloruration (1). C'est ainsi que 3 ou 4 grammes de bromure peuvent remplacer une dose de 10 grammes donnée auparavant.

Sans nier l'utilité de la méthode, il faut reconnaître que, par le fait du régime hypochloruré, la toxicité du médicament s'accroît au point que même les doses faibles sont souvent mal tolérées. Aussi, cette thérapeutique exige-t-elle une surveillance constante, malgré laquelle on s'expose souvent à de graves accidents.

Au surplus, M. le professeur MIRALLIÉ (de Nantes) n'admet son efficacité que par la suppression totale du sel

(1) RICHET et TOULOUSE. - Effets d'une alimentation pauvre en chlorure sur le traitement de l'épilepsie par le bromure de sodium (C. R. Acad. Sciences - 28 Nov. 1899).

et de tous les excitants du système nerveux (1). C'est peut-être aller trop loin et les avantages de l'achloruration ne paraissent pas bien marqués ; d'ailleurs, l'absence de sel entraîne un amaigrissement rapide et l'on ne peut prolonger l'emploi d'un régime qui affaiblit considérablement le malade, sous prétexte de l'intoxiquer au minimum. Ajoutons que la méthode a pu donner quelques bons résultats en raison de l'alimentation moins azotée qui l'accompagne.

Médication Borée.

A l'encontre des bromures, acceptés par tous, les composés du bore ont été complètement délaissés, et il a fallu de récents travaux pour les remettre en honneur.

Le Biborate de soude, plus connu sous le nom de borate de soude ou borax, a été préconisé dans la thérapeutique de l'épilepsie par E. WELCH, puis par GOWERS. HUCHARD l'employa également, mais ce sont surtout les travaux de FÉRÉ et MAIRET et la thèse de DIJOU qui contribuèrent à le vulgariser.

Cependant on dut l'abandonner, parce qu'il provoquait des *accidents gastriques et cutanés, même des phénomènes cachectiques, avec œdème des membres inférieurs*. D'autre part, on signala deux fois un liseré gingival consécutif à son emploi, assez semblable à celui de l'intoxication saturnine.

L'Acide borique ou sel sédatif de HOMBERG fut, comme le borate de soude, employé dans l'épilepsie. Son action, comme la sienne, paraît nettement hémolytique.

Dans sa thèse inaugurale, Armand DEVAUX étudia ce médicament, dont il connaissait la réputation calmante et

(1) MIRALLIÉ. - Clinique - 17 Janvier 1913.

sédative. Il le donna dans plusieurs cas, avec succès, à des épileptiques et même une fois obtint la disparition des crises pendant plusieurs années.

Malheureusement, malgré sa toxicité très faible, l'acide borique a pu entraîner des accidents tels que des *érythèmes*, des *vomissements*, de *l'œdème de la face et des membres*.

Pour BRISSOT et BOURILHET, l'emploi de l'acide cristallisé permet d'éviter dans une certaine mesure les accidents graves, dus surtout à la forme en paillettes ; mais les enfants restent particulièrement sensibles à ses effets toxiques, ce qui fait que, malgré son action antispasmodique évidente contre les accès et les vertiges, il est très rapidement tombé en disgrâce.

Tartrate borico-potassique. — Après une nouvelle expérimentation du biborate, M. le professeur Pierre MARIE et M. P. BÉHAGUE obtinrent avec ce sel des résultats satisfaisants, à condition qu'il fût d'une pureté absolue. Cependant, même à l'état pur, ce médicament contient toujours de l'acide borique et sa solution glycinée, qui est très acide, constitue rapidement un excellent bouillon de culture.

Ces considérations conduisirent MM. Pierre MARIE, CROUZON et BOUTTIER à s'adresser aux autres sels du bore.

Le tétraborate de soude se montra efficace mais détermina quelques accidents toxiques.

C'est alors qu'ils orientèrent leurs recherches vers les tartrates doublés et choisirent, pour leurs essais, le tartrate borico-potassique doué de propriétés purgatives peu usitées, mais aussi d'une toxicité minime.

De leurs expériences, poursuivies pendant plus de huit mois sur les mêmes malades, et de celles de M. A. BÉNARD, qui traita par le même procédé onze épileptiques aliénés de l'asile de Clermont (Oise) (1), il résulte que *l'action du tartrate borico-potassique est au moins aussi favorable, aux doses de*

(1) A. BÉNARD. - Le traitement de l'Epilepsie par le Tartrate-Borico-potassique.
Thèse de Paris - 2 Décembre 1920.

3 grammes par jour, que celle des bromures, et qu'elle n'entraîne aucun des accidents si fréquents chez les malades soumis au brome (intolérance, troubles gastro-intestinaux, acné, dépression).

Cependant, si les accès diminuent progressivement, pendant les premières semaines du traitement, pour tomber au bout de trois mois environ au tiers ou au quart de leur nombre antérieur ; si d'autre part, ils se manifestent avec moins de violence, le bénéfice n'augmente nullement dans la suite et ce troisième mois marque l'action maxima de la médication. Au surplus, l'état psychique paraît peu amélioré. Il est toutefois intéressant de noter cette supériorité du tartrate borico-potassique sur les bromures, à savoir que s'il agit, il est parfaitement toléré.

DEUXIÈME PARTIE

Généralités sur la Phényléthylmalonylurée.

Historique.

En France, la Phényléthylmalonylurée était peu répandue avant la guerre; nous ne la connaissions que par ses propriétés hypnotiques et sédatives, plus marquées que celles du véronal et surtout utilisées pour combattre l'insomnie nerveuse.

La Phényléthylmalonylurée appartient au groupe des hypnotiques découverts par FRISCHER et VON MERING dans les trois ou quatre premières années de notre siècle. Obtenue par HÖRLEIN, son étude pharmacologique fut mise au point en 1912 par E. IMPENS (d'Elberfeld).

Son action sur l'épilepsie était connue en Allemagne, peu de temps après ses premières applications dans les maladies nerveuses, et dès 1912, KINO publiait les résultats surprenants qu'il en avait obtenus (1), mais, à part quelques communications sur des cas groupés ou isolés, qui seules doivent retenir notre attention, le Luminal demeure dans l'esprit des médecins allemands le plus sûr moyen de procurer le calme et le sommeil.

C'est dans ce sens qu'HAUPTMANN l'étudia tout d'abord

(1) KINO. - Zur Luminalwirkung, besonders bei der Epilepsie - *Die Therapie der Gegenwart* - 9. Heft 1912.

à la clinique de Fribourg-en-Brisgau ; puis au mois de février 1912, se trouvant en présence d'épilepsies très graves, où le traitement bromé avait échoué, où les accès demeuraient quotidiens, avec hébétude consécutive, excitation dangereuse et mauvais état général, il tenta d'intervenir au moyen du nouveau médicament. Aussitôt, il obtint un changement favorable sur la forme des crises, qui souvent diminuèrent ou cessèrent (1).

GEYMAYER, de son côté, fit des expériences si concluantes qu'il songea à généraliser cette méthode dans la thérapeutique de l'épilepsie (2).

Ensuite viennent deux observations très complètes de MELDOLA (3), où l'auteur a déjà entrevu l'heureuse influence du médicament sur l'état général et les troubles psychiques des comitiaux.

Puis FRANKHAUSER (4) publie une étude bien documentée, avec graphiques, sur les résultats obtenus à l'Asile de Stephansfeld (Alsace) en 1912 et 1913 : il s'agit de six malades, soignés pendant six mois au brome et les six mois suivants à la Phényléthylmalonylurée. Dans trois cas la médication nouvelle eut une action très favorable, mais dans les autres elle fut médiocre, peut-être en raison de l'insuffisance des doses employées. L'auteur note d'autre part l'avantage du Luminal qui permet de supprimer brusquement le bromure sans entraîner de crises subintrantes ; il cite neuf cas, tous très améliorés depuis plusieurs semaines, où il avait procédé de la sorte, et parmi eux, deux malades chez lesquels une simple diminution de la dose de bromure amenait auparavant l'état de Mal.

(1) HAUPTMANN. - Luminal bei Epilepsie - *Münch. med. Wochenschrift* — N° 35 - 1912.

(2) GEYMAYER. - *Klin. therapeut. Wochenschrift* - N° 51 - 1912.

(3) Séance de la Sté de Médecine de Hambourg - 25 Février 1913.

(4) FRANKHAUSER. - *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* - Berlin - Verlag von Julius Springer - 1913.

La statistique de FUCHS (1) porte sur trente observations, à l'établissement d'Emmendingen. Toutes concernent des épileptiques à accès bien caractérisés, du type essentiel, et les bons résultats sont nets dans deux tiers des cas.

C'est en 1913 qu'on trouve le premier travail fait en France sur la Phényléthylmalonylurée. Il est dû à M. le professeur COMBEMALE (de Lille) (2), qui, la même année, inspirait à A. PÉCHEUX sa thèse remarquable, où l'on trouve une étude d'ensemble sur le nouvel agent thérapeutique. Les résultats personnels de l'auteur, dans l'épilepsie, portent sur trois observations, où le médicament ne fut employé que momentanément, pour combattre, avec succès, l'agitation paroxystique.

Dans un autre cas, il arrêta des crises subintrantes et le malade resta trois jours sans accès.

PÉCHEUX rapporte également les résultats favorables de HAUPTMANN, KINO et GEYMAYER dont il publie l'observation, mais ne poursuit pas ses recherches dans la voie d'un traitement méthodique.

En 1914, avant la guerre, M. le professeur CARNOT étudia la Phényléthylmalonylurée sur les agités de l'hôpital Tenon, dont il avait la charge. Il l'utilisa dans des cas d'agitation très violente (alcooliques, maniaques, etc.) et fut frappé des résultats hypnotiques et calmants obtenus là où avaient échoué les autres médicaments. Même, la sidération était telle qu'elle remplaçait avantageusement la camisole de force. Chez deux épileptiques, les accès furent supprimés pendant un certain temps (3).

Dès 1913 J. VAN REYSSCHOOT et H. HOVEN apportaient à la Société de Médecine mentale de Belgique leur contri-

(1) Rapport fait à l'Assemblée des Psychiatres de l'Allemagne du Sud-Ouest. *Karlsruhe* 22-23 Novembre 1913.

(2) COMBEMALE. - *Echo Médical du Nord* - 23 Mars 1913.

(3) P. CARNOT. - Communication du 7 Mai 1920 à la S.^c Médicale des Hôpitaux.

bution à l'étude du nouveau corps, au point de vue de ses propriétés hypnotiques, sédatives, et antiépileptiques.

La même année, L. DE MOOR, médecin-chef de l'hôpital Guislain de Gand, fit des essais comparatifs sur plus de soixante comitiaux. Un tiers ne reçurent que le médicament seul, deux tiers subirent leur traitement avec association de bromure. Les résultats, dont une large moitié était basée sur une expérience de cinq à six mois, furent favorables dans la très grande majorité des cas, et parfois même surprenants.

Ensuite nous ne retrouvons dans la littérature de la Phényléthylmalonylurée que le rapport de F. X. DERCUM, comme suite à celui de Richard EAGER, aux Etats Unis.

Puis vint la guerre, et ce n'est que de 1917 à 1919 que paraissent les articles de L. GRIMBERG et F.-X. DERCUM (Etats-Unis), J. MUELLER (Allemagne), I. HENRIKS (Norvège)

* * *

En France, à la fin de 1919, rien n'avait encore été publié sur la Phényléthylmalonylurée, depuis la thèse de PÉCHEUX. Cependant, son action puissante et si particulière dans l'épilepsie avait été remarquée dès le mois de juin 1914 par M. RAFFEGEAU, au sanatorium du Vésinet : à cette époque, une jeune fille brésilienne, atteinte d'épilepsie et de pythiatisme, dont les crises assez fréquentes étaient très mal supportées, vint pour s'y faire soigner. En dépit des divers hypnotiques essayés l'un après l'autre, avec des résultats plus ou moins bons, la malade ne pouvait pas dormir et passait de fort mauvaises nuits.

C'est alors que MM. RAFFEGEAU et MIGNON eurent l'idée d'employer, chez leur petite malade, les comprimés de Phényléthylmalonylurée qu'ils avaient en réserve. On lui donna donc 10 cgr. du médicament et la nuit suivante, au

grand étonnement de tous, le sommeil revint ; même le lendemain, elle semblait moins nerveuse, plus reposée. On lui rendit alors les comprimés pour les nuits suivantes qui furent bonnes et, en même temps, M. RAFFEGEAU constata la disparition des crises.

L'amélioration alla toujours en s'accroissant et la malade, redevenue normale, put repartir au Brésil, d'où les nouvelles satisfaisantes revinrent périodiquement et encore récemment.

Après ce premier résultat, M. RAFFEGEAU fit de nouveaux essais favorables sur les divers épileptiques confiés à ses soins et put, le 29 décembre 1919, apporter à la Société Médico-Psychologique des résultats basés sur 70 observations déjà anciennes.

Cependant, malgré les heureux résultats enregistrés par MM. BABINSKI, CLAUDE, BARRÉ (de Strasbourg) et Clovis VINCENT qui, le 7 mai 1920, communiqua trois cas remarquables à la Société Médicale des Hôpitaux, cette nouvelle méthode avait grand mal à se répandre. En effet, la Phényléthylmalonylurée était un produit allemand, devenu rare en France, et il était impossible de se procurer les quantités nécessaires à la poursuite d'un long traitement.

Heureusement, M. Gaston MAILLARD, encouragé par les succès de M. RAFFEGEAU, avait dès le mois de novembre 1919 décidé l'essai du traitement nouveau sur ses grands épileptiques de Bicêtre. Séduit par les premiers résultats et par la facilité de pouvoir, dans son service de comitiaux, suivre au jour le jour l'action du médicament, il résolut d'en étendre l'application dans la plus large mesure possible.

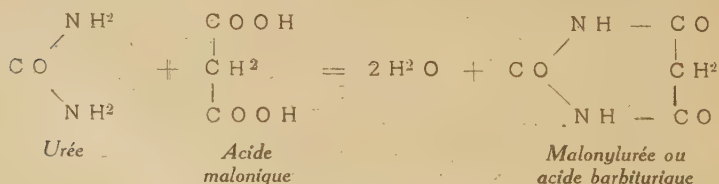
Sous son impulsion, le produit allemand fut enfin préparé en France, et il devint aisé de prolonger méthodiquement son usage sur les malades en cours de traitement ainsi que sur quantité d'autres. Les effets des deux produits furent d'ailleurs concordants et M. MAILLARD, dès le 17 juin 1920, apportait à la Société de Psychiatrie 16 observations concluantes de malades guéris ou améliorés.

Nous avons eu la bonne fortune de pouvoir suivre ces malades à Bicêtre et de continuer leurs observations. D'autres épileptiques, traités dans les mêmes conditions, nous ont fourni de nouvelles données ; aussi sommes-nous profondément reconnaissant à M. MAILLARD de nous avoir constamment guidé de ses conseils, dans l'étude clinique entreprise à ses côtés, nous permettant de recueillir de la sorte de précieux documents et d'étayer notre travail sur les bases solides de 45 observations prises sur ses malades.

Genèse et Propriétés Chimiques de la Phényléthylmalonylurée.

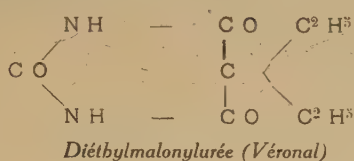
On sait que la condensation de l'urée avec les acides bibasiques organiques fournit les uréides. Parmi ceux-ci, les dérivés des acides maloniques bi-substitués présentent au point de vue thérapeutique un intérêt particulier.

Ils dérivent de la malonylurée ou acide barbiturique, dont le mode de formation peut être représenté par l'équation suivante :



Si l'on substitue aux 2 atomes d'hydrogène du groupe CH^2 de la malonylurée des radicaux alcooliques, on obtient des composés dialcoylés, qui possèdent des propriétés hypnotiques plus ou moins marquées. C'est ainsi que le dérivé

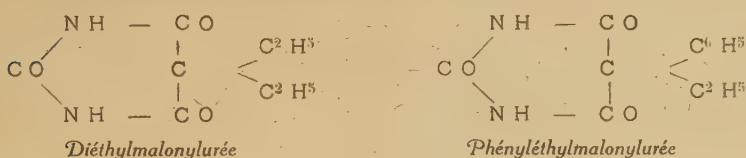
diéthyl, connu sous le nom de Véronal



est un hypnotique puissant. Il en est de même des dérivés dipropylé et diallylé connus respectivement sous les noms de Proponal et de Dial.

Dans tous ces composés, les deux groupes substituant des atomes d'hydrogène du chaînon CH^2 sont des radicaux alcooliques de même nature.

On pouvait penser que la substitution à un radical *éthyle* du véronal d'un groupe aromatique, tel que le *phényle*, modifierait profondément ses propriétés physiologiques. C'est pour la vérification de cette idée qu'a été préparée la Phényléthylmalonylurée. C'est donc, au même titre que le Véronal, un produit synthétique. Les relations de constitution chimique entre ces deux composés sont suffisamment illustrées par la comparaison de leurs formules de structure.



La Phényléthylmalonylurée ou acide phényléthylbarbiturique, dont le terme chimique est aussi long que difficile à écrire, n'est autre que le Luminal allemand ou Gardénal français. Nous emploierons donc indifféremment, au cours de ce travail, ces divers synonymes.

Cet uréide cristallise en beaux feuillets blancs fusibles à 172° .

Sa saveur est amère sans être désagréable. Il est très peu

soluble dans l'eau, même à 1 p. 1000. Il se dissout dans l'alcool chaud, d'où il cristallise par refroidissement. Il est soluble dans les solutions alcalines, donnant un sel de sodium que l'on peut isoler.

L'addition d'acide chlorhydrique ou même d'acide acétique à ces solutions le précipite de nouveau.

Quant à ses réactions chimiques, elles sont identiques à celles du Véronal.

Propriétés Physiologiques.

Il n'est pas sans intérêt de suivre la Phényléthylmalonylurée dans sa course à travers l'organisme : son passage s'y trouve marqué par des tendances qui rappellent de très près celles du Véronal. Néanmoins de légères différences existent entre les deux médicaments au point de vue physiologique et nous croyons utile de les signaler, dans l'espoir que tôt ou tard elles éclaireront plus sûrement qu'aujourd'hui cette action antiépileptique particulière au Gardénal, que nous n'avons pu retrouver avec les autres uréides.

Nos essais sur le lapin (Tableaux A, B, C) pour lesquels M. LAUNOY, professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris, a bien voulu nous prodiguer ses conseils, ressemblent à toutes les expériences antérieures par ce fait que les fortes doses narcotiques employées sont très éloignées des doses thérapeutiques.

Absorption.

Nous avons vu que le Gardénal, presque insoluble dans l'eau, ne pouvait se dissoudre que dans un milieu alcalin ; aussi traverse-t-il l'estomac sans être modifié. Son absorption

commence dans l'intestin 20 à 30 minutes après son ingestion, à la condition qu'il soit pris à jeun ou loin d'un repas. Administré en pleine digestion, son action se trouve retardée et même légèrement atténuée.

Le Véronal, par contre, soluble dans 150 poids d'eau froide et dans 12 poids seulement d'eau bouillante, passe très rapidement dans le milieu sanguin, surtout lorsque son ingestion s'accompagne d'un breuvage chaud.

Elimination.

Celle-ci se fait par le rein : on retrouve le Luminal intact dans l'urine ; mais il faut bien penser que l'organisme en détruit une partie. Son administration continue n'entraîne aucune action nocive, comme celle du Véronal : ni albumine, ni sucre, ni oligurie.

Action sur la circulation.

C'est IMPENS qui étudia le premier l'action de la Phényléthylmalonylurée sur l'appareil circulatoire et nos propres expériences semblent concorder avec les siennes.

L'injection intraveineuse détermine rapidement de la vaso-dilatation (*Tableau A*), avec abaissement de la tension artérielle et ralentissement plus ou moins constant du rythme cardiaque, suivant la quantité injectée. Puis la pression remonte quelques heures plus tard et, au réveil, semble à peu près normale. Mais, comme nous le voyons, les doses employées sont franchement narcotiques.

Chez l'homme, il faut atteindre au moins la dose de 0 gr. 40 per os, pour noter une modification quelconque du pouls ou de la tension.

Pour notre part, en fragmentant le médicament au cours de la journée, ce qui est notre habitude, nous n'avons jamais pu

Tableau A

Injection de Gardénal sodique au Lapin — 5 Mai 1920

Solution { Gardénal..... 0 gr. 50
 { Eau..... 17 cc.
 { Soude normale..... 3 cc.

Lieu d'injection : Veine marginale de l'oreille.
 Etat normal = animal sur ses pattes.

Résidu insoluble — Solution filtrée.
 1 cc. = 0 gr. 025 de médicament.

1 ^{er} Lapin — Poids 1 kg 800		2 ^e Lapin — Poids 2 kg 100		3 ^e Lap. - 2 kg 150
1 ^{re} Inj. 0 g. 05 par kg (11 h. 10)	2 ^e Inj. 0 g. 05 p. kg (15 h. 20)	1 ^{re} Inj. 0 g. 075 p. kg (11 h. 21)	2 ^e Inj. 0 g. 048 p. kg (15 h.)	une Inj. 0 g. 075 p. kg
<i>Début</i>	<i>Début</i>	<i>Début</i>	<i>Début</i>	<i>Début</i>
Pas de douleur	Cris Vaso-dilatation	Cris Vaso-dilatation	Cris	Cris Vaso-dilatation
<i>Après 7 min.</i> Légère paralysie. du train postérieur	<i>Immédiatement</i> Paralysie Allongé sur le côté Sommeil <i>Après 40 min.</i> Essai de lever la tête. <i>Après 55 min.</i> Tremblements des membres antérieurs. Tremblements généralisés. <i>Lendemain</i> Toujours couché mange <i>Surlendemain</i> Train postérieur toujours paralysé.	<i>Après 6 min.</i> Paralysie du train postérieur.	Légère paralysie du train postérieur Pas de sommeil Balancement du corps. Abattement.	<i>Immédiatement</i> Paralysie du train postérieur, puis des pattes antérieures. Sommeil Bave <i>Après 47 min.</i> Quelques mouvements. Tremblements. <i>Lendemain</i> 9 h. Réveil 10 h. $\frac{1}{2}$ Sommeil 14 h. (Se débat, puis sommeil). <i>Surlendemain</i> Train postérieur toujours légèrement paralysé.
Etat normal en 3 h. 20	Etat normal en 3 jours.	Etat normal en 3 heures.	Etat normal en 1 jour.	Etat normal en 3 jours.

déceler ces modifications du pouls et de la pression que dans les cas où la torpeur consécutive nous indiquait une action brutale sur l'organisme.

Action sur la respiration.

Chez le lapin, une dose intraveineuse de 0 gr. 10 par kg. amène un ralentissement rapide du rythme respiratoire.

Pour ne citer qu'une seule expérience, chez un sujet qui, avant l'injection, présentait plus de 80 respirations par minute, nous avons noté :

Au bout de 9 minutes : 56 respirations

— 17 — 40 —

— 40 — 28 —

— 1 heure : 18 — environ.

Ce dernier chiffre se maintient pendant plusieurs heures, puis l'accélération se fait progressivement.

Aux doses mortelles, nous avons vu la respiration s'arrêter complètement, alors que le cœur battait encore (*Septième expérience du Tableau C*).

Action sur la température.

On note un abaissement thermique constant, qui commence quelques minutes après l'injection, aux doses hypnotiques. Elle atteint 2 à 3 degrés au bout d'une heure et demie environ, pour remonter très lentement dans les heures qui suivent.

Variations de la Température chez un Lapin
à la suite d'une injection intraveineuse de Gardénal (21 Déc. 1920)

Poids du sujet : 2 kg. 300.
 Solution sodique : 0 gr. 05 par 1 cc.
 Quantité injectée : 4 cc. 6 soit 0 gr. 10 par kg.

Température		avant l'injection 37°8		
—	1/4 d'h. après	—	37°5	animal allongé sans mouvement
—	1/2 h.	—	37°3	
—	1 h.	—	35°9	
—	1 h. 1/2	—	35°	
—	4 h. 1/2	—	35°4	
—	7 h. 1/2	—	36°6	
—	24 h.	—	38°	

Action sur le système nerveux.

Les racines motrices de la moëlle semblent seules atteintes. Avec 0 gr. 05 par kg. chez le lapin, nous avons obtenu, au bout de 5 à 7 minutes, une paralysie du train postérieur, qui disparaissait 3 à 8 heures plus tard.

Rarement, avec cette dose, la paralysie s'étend-elle aux membres antérieurs. Avec 0 gr. 075 sa durée était de deux à trois jours.

La sensibilité n'est que peu ou pas touchée ; même en état d'hypnose, l'animal réagit à la douleur.

Les réflexes sont conservés (*Tableau B*).

Quant à l'action sur les centres nerveux, nous l'envisagerons au double point de vue hypnotique et modérateur.

L'injection chez le lapin détermine une excitation presque immédiate, qui sera le symptôme prédominant et durable, à la dose de 0 gr. 05 par kg. Parfois, une légère somnolence survient au bout de quelques minutes.

Celle-ci est constante avec 0 gr. 075, mais la vraie dose

Tableau B

Injection de Gardénal sodique (Dose 0 gr. 10 par kg.)

Sujets : 3 Lapins.

Solution : 1 cc. = 0 gr. 025 de médicament.

Lieu d'injection : Veine marginale de l'oreille.

1 ^{er} Lapin — Poids 2 kg. (5 Mai 1920)	2 ^e Lapin — Poids 2 kg.170 (7 Mai 1920)	3 ^e Lapin — Poids 2 kg.150 (7 Mai 1920)
<i>Début</i>	<i>Début</i>	<i>Début</i>
Paralysie immédiate du train postérieur, puis des membres antérieurs.	Paralysie du train postérieur. Membres antérieurs incomplètement paralysés.	
Vaso-dilatation	Respiration ralentie,	Action analogue à celle observée chez le 2 ^e Lapin,
Cœur accéléré	Cœur rapide.	mais moins profonde,
Sommeil	Sommeil (au bout de 8 min.)	même au bout d'une ½ heure.
Bave	Résolution musculaire presque complète.	
Réflexes conservés	Forts réflexes conservés.	
Réaction à la douleur	Réaction à la douleur.	
Tremblements (après 1 h. 3/4)	Tremblements tardifs.	
	<i>Jours suivants</i>	
	Paralysie	
	Mort en 6 jours	Etat normal en 1 jour.

soporifique oscille entre 0 gr. 08 et 0 gr. 10. Déjà à 0 gr. 10 le sommeil se prolonge en général toute la journée et peut revenir après le réveil du lendemain matin. Même avec cette dose, l'action hypnotique est presque toujours précédée d'une courte période d'excitation initiale.

Toutefois, au cours de la narcose, le système végétatif ne paraît nullement touché ; le système nerveux central serait seul intéressé : en effet, pendant un sommeil de vingt-quatre heures sans interruption, le lapin évacue selles et urines en quantité normale et à intervalles aussi réguliers que s'il ne dormait pas.

Au point de vue pharmacodynamique, les expériences récentes de M. REDONNET, à l'Institut de Pharmacologie et Thérapeutique expérimentale de l'Université de Zurich (1), viennent corroborer les nôtres ; et elles ont surtout le grand mérite d'apporter un peu de lumière sur l'action divergente de la Phényléthylmalonylurée, comparée aux autres barbituriques.

Une fois de plus, toutes ont été faites dans le but d'amener la narcose chez le chien ou un engourdissement équivalent chez la grenouille ; mais leur intérêt vient des conditions rigoureusement identiques dans lesquelles furent placés les animaux d'expérience, pour comparer les trois uréides les plus connus (Diallylmalonylurée ou Dial, Phényléthylmalonylurée ou Luminal, Diéthylmalonylurée ou Véronal) ainsi que leurs sels sodiques et diéthylaminés.

Chez le chien, par la voie gastrique, il fut établi qu'au point de vue hypnotique, les trois substances mères ou leurs sels étaient représentés par l'équation suivante :

$$1 \text{ Dial} = 1 \frac{1}{2} \text{ Luminal} = 3 \frac{1}{2} \text{ Véronal}$$

quelle que fût la réaction du contenu de l'estomac.

D'autre part, chez un même chien, qui se reposait six

(1) THOMAS ALDAY REDONNET. - Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique.

jours entre chaque expérience, de façon à bien éliminer le médicament de l'essai précédent, M. REDONNET provoqua un sommeil d'environ vingt-quatre heures, avec une dose appropriée de chaque sel de diéthylamine des trois barbituriques. Il put ainsi constater un sommeil profond, sans changement de position, accompagné d'une respiration semblable à celle de toute narcose générale ; mais il signale aussi, comme nous l'avons fait nous-même pour le lapin, que le système nerveux central semble seul intéressé, sans participation du système végétatif.

Après cette phase de vingt-quatre heures, le chien se réveille et se relève assez rapidement, frais et dispos. Mais ceci ne s'observe qu'avec les sels du Véronal et du Dial. Avec le Luminal au contraire, l'animal met quatre jours à revenir à son état normal : le réveil du lendemain est bientôt suivi d'un nouvel assoupissement ; puis, après plusieurs heures, le chien titube assez fortement et, le surlendemain, il subsiste un léger tangage et un mauvais appétit.

Il s'agit là évidemment d'un effet toxique de la Phényléthylmalonylurée, qu'on ne retrouve pas avec les autres uréides et d'ailleurs cette toxicité plus grande nous apparaît tout aussi bien chez la grenouille. Ici, l'injection est pratiquée dans le sac lymphatique de la cuisse et l'équation « 1. Dial = 3 1/2 Véronal » reste vraie pour une action identique. De plus, les deux agents thérapeutiques ont une toxicité égale, puisque l'écart entre leur dose paralysante et leur dose léthale est dans le rapport de $\frac{1}{2}$.

Par contre, avec le Luminal, il nous est impossible d'obtenir un effet paralysant, sans risquer de provoquer la mort.

Il est certain que la grenouille est particulièrement sensible à l'action de la Phényléthylmalonylurée ; mais déjà, chez le lapin, nous avons pu voir que la dose mortelle était bien voisine de la dose narcotique, puisque deux fois, l'injection de 0 gr. 10 de Luminal sodique, considérée comme nécessaire pour amener le sommeil, n'a pas permis la survie de

l'animal (*Tableau B et cinquième expérience du Tableau C*). Au surplus, nos sujets mettent en général plusieurs jours à revenir à l'état normal.

Chez nos malades, qui ont souvent pris 0 gr. 20 de Gardénal en une seule fois, nous n'avons trouvé que rarement l'effet hypnotique rapide signalé par SIOLI, puis par MM. COMBE-MALE et PÉCHEUX ; et pourtant nos comitiaux n'avaient aucune raison de lutter contre un sommeil qui ne venait que 1 h. ou 1 h. 1/2 après l'ingestion du médicament.

Le sentiment de fatigue survenant au bout de 1/4 d'heure ne paraît pas démontré. Quant au sommeil lui-même, il était en général calme et exempt de rêves, alors qu'avant l'usage du Gardénal, les cauchemars étaient fréquents.

Sur nous-même, 0 gr. 10 et même 0 gr. 20, pris deux heures et demie après le repas du soir, n'ont amené aucun besoin de dormir. Pendant la nuit, notre sommeil fut bon, comme d'habitude, et d'ailleurs nous n'avions aucune insomnie à combattre. Mais une fois, après cette dose de 0 gr. 20, bien que frais et dispos au réveil, nous nous sommes senti légèrement ébrié dans le cours de la matinée, sans que notre activité en fût diminuée.

Comme tous les hypnotiques, la Phényléthylmalonylurée varie ses effets selon l'individu soumis à son action, mais celle-ci reste toutefois intéressante à comparer à celle du Véronal. Avec le premier médicament, la durée du sommeil est plus grande, atteignant de 7 heures à 9 heures en moyenne, tandis qu'avec le second, elle ne dépasse guère 6 à 7 heures. D'autre part 0 gr. 30 de Luminal agissent en général d'une façon surprenante, alors que 0 gr. 50 de Véronal restent parfois sans effet, ce qui s'explique par l'équation de REDONNET.

Par contre, la durée de la sédation est en raison inverse de sa rapidité, puisque le Véronal agit parfois au bout de $\frac{1}{4}$ d'heure ; et ceci est encore plus vrai pour l'hyosciamine ou la scopolamine, dont l'action presque immédiate ne se

Tableau C

**Effets comparatifs à doses égales
du LUMINAL allemand (L)
et du GARDÉNAL français (G)**

23 Novembre 1920.

SOLUTIONS

1 cc. = 0 gr. 025
de médicament.

Luminal..... 0 gr. 50
Eau..... 16 cc.
Soude normale... 4 cc.

Gardénal..... 0 gr. 50
Eau..... 17 cc.
Soude normale... 3 cc.

Lieu d'injection : Veine marginale de l'oreille.

Dose injectée par kg.	Poids du Lapin		Terminaison
(L) 0 gr. 05	1kg 900	Début : Excitation initiale. 6 min. Légère paralysie du train postérieur. 29 min. Essai de marcher: équilibre impossible. Tête baissée. 32 min. Nouvelle phase d'excitation: marche continuelle.	8 h. Etat normal
(G) 0 gr. 05	1kg 800	Début : Immobilité ou quelques mouvements de marche. 2 h. $\frac{1}{2}$. Mange.	8 h. Etat normal
(L) 0 gr. 075	2kg 200	Début: T. 38°9. Essai de courir. 3 min. Couché. Corps allongé, tordu, sans mouvement. 14 min. T. 38°6 1 h. $\frac{1}{2}$. Mange couché. 7 h. Essai de marcher: se traîne. 7 h. $\frac{1}{2}$. 38 respirations par min. (moitié moins qu'au début de l'expérience).	2 jours Etat normal
(G) 0 gr. 075	2kg 100	Début: Chute rapide. Couché sur le côté. 45 min. Mange couché. 4 h. $\frac{1}{2}$. Ne peut se relever. 7 h. $\frac{1}{2}$. Essai de marcher: train postérieur paralysé. Diarrhée. 40 respirations (moitié moins qu'au début de l'expérience). Frémissements musculaires.	2 jours Encore paralysé
(L) 0 gr. 10	1kg 800	Début: T. 38°9. Essai de courir. 0 min. 30 s. S'allonge, le train postérieur tordu. 4 min. sans mouvement. 17 min. T. 38°2. Oreilles chaudes. Tremblements. 35 min. 30 respirations (80 au début) réflexes conservés. 1 h. 12 m. Tremblements. } mouvements de natation 7 h. $\frac{1}{2}$. 44 respirations. } des pattes antérieures. Lendemain. 30 respirations.	2 jours Mort
(G) 0 gr. 10	2kg 100	Début : abattu. 6 min. Sans mouvement. 13 min. Réaction à la douleur. Respiration ralentie. 6 h. - 25 respirations. Frémissements musculaires. 7 h. - 28 respirations. Lendemain : Train postérieur encore paralysé.	2 jours Etat normal
(L) 0 gr. 15	1kg 600	Début : de suite allongé. 1 h. - 15 respirations (très grand ralentissement). Résolution musculaire complète. Réflexes cornéen et palpébral abolis. 2 h. 20 m. - 3 respirations. Cœur fort et rapide. Pouls à 160.	12 heures Mort
(G) 0 gr. 15	1kg 650	Début : De suite allongé. Quelques mouvements généralisés. 45 m. à 1 h. - Résolution musculaire complète. Insensibilité complète. 8 respirations par minute.	1 h. $\frac{1}{2}$ Mort

prolonge guère au delà de 2 ou 3 heures.

Nous avons vu que chez le lapin en état d'hypnose, les racines sensibles n'étaient pas intéressées : ceci explique l'action analgésique plus que médiocre du Gardénal.

Quant au *pouvoir antispasmodique*, dont nous avons spécialement à nous occuper dans l'épilepsie, il semble être, dans la série des uréides, presque réservé à la Phényléthylmalonylurée. Ce pouvoir si remarquable ne se retrouve nullement avec le Véronal et les comitiaux ne sont pas seuls à en tirer avantage, puisqu'il s'exerce également dans la chorée (DERCUM) et la sclérose en plaques, où il diminue notablement les secousses (EDER).

Enfin, nous connaissons le rôle sédatif du Luminal dans l'agitation motrice (CARNOT, GRAEFFNER) et dans la toux douloureuse (COMBEMALE et PIERRET).

Toxicité - Accumulation - Accoutumance.

Les expériences précédemment décrites nous ont déjà montré combien était grande, à dose narcotique, la toxicité de la Phényléthylmalonylurée, comparée à celle des autres barbituriques.

IMPENS fixa la dose léthale à 0 gr. 50 par kilo de grenouille et à 0 gr. 125 par kilo de chat. Chez le lapin, par voie intraveineuse, nous avons à coup sûr déterminé la mort avec 0 gr. 15 et accidentellement avec 0 gr. 10.

La dose mortelle de Véronal semble être de cinq à sept fois plus élevée. Par contre, les petites doses thérapeutiques continues ont souvent causé des accidents, avec ce dernier médicament, alors que le Luminal semble être indéfiniment toléré.

Toujours est-il que, dans les expériences de REDONNET, l'exaltation de la toxicité, si marquée chez un même chien pour un seul des dérivés barbituriques, doit vraisemblablement provenir de l'introduction du radical *phényle* dans la

molécule, et M. le professeur POUCHET a souvent insisté sur le danger des agents thérapeutiques qui contiennent cet élément. Mais il résulte d'une conversation entre M. RAFFEGEAU et lui, qu'à son avis, les doses de 0 gr. 10 habituellement employées ne peuvent provoquer aucun accident.

Or M. REDONNET pense que l'accumulation joue un grand rôle dans la détermination de cette torpeur tardive et de ces troubles marqués de l'équilibre, qui subsistent longtemps après la disparition de l'action narcotique primitive.

Ces accidents secondaires, analogues à ceux de l'intoxication alcoolique aiguë, ont été assez généralement observés et ce sont eux que nous trouverons décrits à la « Période d'adaptation médicamenteuse » de notre étude clinique. Et de fait, il s'agit bien d'une phase qui disparaît d'elle-même, malgré la continuation du traitement.

Donc, en admettant la rétention, celle-ci ne serait que passagère et nous savons d'autre part que l'élimination du Luminal est très rapide, puisque l'arrêt du médicament entraîne, dès le lendemain, le retour d'accidents qu'il refrénait depuis longtemps. Inversement, on ne peut pas plus parler d'accoutumance, puisque la dose nécessaire une fois acquise, point n'est besoin de l'augmenter et cela pendant des mois ; même il arriverait un moment où sa diminution deviendrait possible.

Il y a là, en vérité, une action complexe et bien curieuse sur la cellule nerveuse, antispasmodique d'une part, énergique et durable, dépressive d'autre part, plus lente et transitoire.

Le tissu nerveux a besoin, à tout instant, de sa ration antispasmodique utile, et celle-ci lui semble fournie régulièrement et d'autant mieux que l'absorption du Gardénal est peu rapide.

TROISIÈME PARTIE

Etude Clinique et Thérapeutique.

CHAPITRE I

Manière de prescrire la Phényléthylmalonylurée.

Mode d'administration - Posologie.

La méthode la plus simple et la plus efficace est de donner le médicament par la *voie bucca.e.*, soit en cachets, soit en comprimés.

Nous recommandons en général de croquer les comprimés, pour faciliter leur dissociation, d'autant plus nécessaire que l'acide phényléthylbarbiturique est pratiquement insoluble dans l'eau. Il s'agit là d'une simple précaution qui nous fut suggérée au moment des premiers essais, les pastilles paraissant comprimées à l'excès et susceptibles de traverser le tube digestif sans être sensiblement modifiées.

Cet inconvénient serait une cause d'erreurs et expliquerait les demi-succès parfois obtenus ; nous en avons acquis la certitude.

Il est d'ailleurs facile de s'assurer immédiatement de la nature des comprimés employés et de savoir s'ils sont dissociables ou non : il suffit pour cela de projeter l'un d'eux au

fond d'un verre rempli d'eau froide. S'il se délite au bout de quelques secondes, ce qui est actuellement la règle avec les pastilles de Gardénal, le malade a tout avantage à l'avaler et il évite ainsi de percevoir sa légère amertume ; par contre, si le comprimé restait au fond du verre, sans modification apparente, il serait nécessaire de le faire croquer.

En tous cas, cette expérience très simple et rapide est indispensable pour nous dicter la conduite à suivre, et nous permettre de prescrire avec certitude.

La dose quotidienne nécessaire est de 20 à 30 cgr. ; c'est celle qui s'impose dans la majorité des cas. Elle peut néanmoins osciller entre les extrêmes de 10 et 40 cgr.

Si, dans quelques exceptions rares, l'action antispasmodique ne se fait pas sentir avec 40 cgr., il nous paraît inutile de les dépasser ; nous avons cependant traité un malade chez lequel le médicament n'était efficace qu'en atteignant 50 cgr. (Obs. LX).

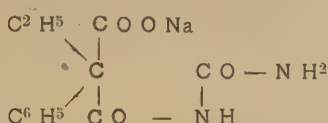
Il est bon de se souvenir que la femme est plus sensible à l'action médicamenteuse et d'en tenir compte.

Cette dose moyenne de 20 à 30 cgr. doit être *fragmentée en deux ou trois fois* au cours de la journée. Les prises se feront à jeun ou loin des repas et de préférence avec un liquide chaud, pour activer le passage dans le duodénum. Une infusion de tilleul nous semble particulièrement indiquée dans ce cas.

Le sel sodique, administré en injections hypodermiques, ne nous paraît avoir que des inconvénients ; non pas qu'il faille craindre une irritation locale (1), mais parce que trois causes se réunissent pour diminuer son action : tout d'abord, cette solution ne contient que 90 0/0 de substance active ; ensuite, une absorption trop rapide est plutôt indésirable ; enfin, la troisième raison provient de l'extrême instabilité du

(1) Trois cas bénins de nécrose limitée, signalés par DUERER et KENIG (*Berl. klin. Wochenschr.* - 1912 - Nr. 40) semblent dus une fois à la prédisposition spéciale du sujet aux troubles trophiques de la peau, et les deux autres fois à l'injection de doses exagérées (80 cgr.).

composé sodique, qui, dans l'organisme, se transforme très vite en Phényléthylmalonurate de sodium.



dont l'action est minime.

En effet, les expériences de M. Thomas Alday REDONNET montrent clairement qu'en solution aqueuse, les sels sodiques des uréides considérés se dissocient très facilement, avec régénération du barbiturique et mise en liberté de soude caustique. En présence de cet alcali, les barbituriques ne sont pas stables ; le noyau de l'uréide se rompt et un acide uréino-carbonique, dépourvu des propriétés de la substance mère, prend ainsi naissance. »

Peut être trouvons-nous ici la cause de plusieurs échecs subis avec le Luminal sodique, lorsqu'en janvier 1920 les comprimés nous manquèrent. Même, chez un sujet, il semble que cet essai malheureux ait équivalu à une suppression de traitement, puisqu'aussitôt les accès se sont massés en séries très denses (*Obs. VIII et graphique*).

Déjà antérieurement, GEYMAYER avait constaté, sans en expliquer la raison, que par voie hypodermique, il n'y avait aucune accélération de l'effet produit.

Période d'adaptation au médicament.

Au début du traitement, les réactions individuelles peuvent nous amener à modifier notre règle de conduite. On constate en effet, pendant les deux ou trois premiers jours de la médication, un *sommeil prolongé* et parfois si profond que, le matin, le malade ne peut être réveillé qu'à coups de poing. Il est même possible d'observer une légère somnolence diurne.

Parfois la tendance aux rêves paraît abolie : les cauche-

mars antérieurs ne reviennent plus ; mais ce n'est pas là un phénomène constant.

Puis, vers le troisième ou quatrième jour, même dans le cas où les nuits précédentes auraient été normales, on peut voir apparaître une *phase de véritable torpeur* : le sommeil devient continu et irrésistible, surtout chez les malades couchés, car les autres, s'occupant au cours de la journée, luttent contre lui ou ne sentent même pas cet impérieux besoin de dormir.

L'état de certains sujets, si profondément sidérés, a été résumé par notre ami M. CODET, interne de M. MAILLARD, dans le tableau suivant : « *Réagissant aux excitations extérieures assez difficilement et surtout lentement, ils ne paraissent pas présenter de signes de confusion mentale, mais font plutôt preuve d'un ralentissement psychique assez accusé, avec retard de réaction. La parole peut être fort lente, assez mal articulée, à peu près comme celle d'un homme qui se réveille avec peine, après une ivresse profonde.* »

Cette « ivresse du Luminal » avait été déjà observée et décrite par FUCHS, et il cite le cas d'un malade soigné par son collègue HUMMEL, à Emmendingen (*Obs. LXVII*), chez lequel la médication (60 cgr. p. j.) dut être interrompue en raison de l'état alarmant (pouls petit, Cheyne-Stokes).

Nous retrouvons cette somnolence marquée, à des degrés différents, chez plusieurs de nos malades (*Obs. XI, XII, XXII, XXXV et XL*). Chez l'un d'eux (*Obs. XXXII*), l'état ébrieux fut particulièrement typique, entre les périodes de sommeil, et le sujet offrait l'apparence d'un véritable ivrogne cherchant son équilibre.

Dans d'autres cas, cette phase initiale se traduit par de la *surexcitation euphorique* (*Obs. VI, XXXI*). Cette euphorie est quelquefois un peu plus tardive (*Obs. XXV*), survenant seulement au bout de la deuxième semaine.

Quoi qu'il en soit, il s'agit vraisemblablement d'une

adaptation de l'organisme aux effets toxiques de la Phényl-éthylmalonylurée.

La durée de cette période ne dépasse pas quinze jours ou trois semaines. Exceptionnellement elle a pu se prolonger pendant un mois, avec quelques tendances à l'hypersomnie primitive jusqu'au quatrième mois (*Obs. XI*).

Il faut dire que cette somnolence exagérée ne se rencontre guère qu'avec des doses élevées. Elle ne présente en elle-même rien d'inquiétant, puisque les fonctions et les sécrétions de l'économie ne sont pas modifiées. Pourtant, dans quelques cas, on peut noter une légère hypotension avec ralentissement du pouls, nécessitant la réduction des doses et même l'emploi d'un toni-cardiaque.

L'un de nos malades (*Obs. XIV*), avec un traitement moyen de 30 cgr. par jour, manifesta une sensibilité telle à la toxicité initiale, que l'inertie motrice complète se doublait d'une indifférence absolue aux réactions extérieures ainsi que d'insensibilité à la douleur. Les pupilles étaient presque immobiles, le pouls petit restait à 54 et, tout en revenant aux doses de 10 ou 15 cgr., il fallut recourir à l'huile camphrée pour rétablir l'état normal. Il est vrai qu'il s'agissait ici d'un épileptique dont la déchéance était particulièrement accentuée.

Ceci étant dit, il importe de bien connaître cette période d'adaptation liée à l'influence médicamenteuse sur le système nerveux, et non pas à l'épilepsie elle-même.

Bien entendu, si ces petits troubles psychiques ne sont soulignés par aucun signe somatique inquiétant, il faut bien se garder de suspendre la médication ou même de diminuer une dose initiale n'excédant pas 20 cgr., puisqu'en général, dès la fin de la deuxième semaine, tous ces symptômes disparaissent tandis que l'effet thérapeutique subsiste.

D'après GEISSLER, LOEWE, ROSENFELD et DOCKHORN, cette lourdeur de tête avec état vertigineux, ces troubles passagers de l'équilibre pourraient être avantageusement combattus en prenant le médicament soit avec du lait, soit

avec du thé léger, soit encore avec une eau gazeuse bicarbonatée ; mais ces précautions n'ont pour but que de diminuer l'anxiété légère du sujet, inhérente à son état, car ces incidents ne sont pas redoutables par eux-mêmes et ne nuisent en rien à l'action sédative de la Phényléthylmalonylurée.

Détermination de la dose efficace individuelle.

Si légères soient-elles, les manifestations à peu près constantes que nous venons de signaler font conclure à la nécessité d'une thérapeutique prudente. D'ailleurs M. MAILLARD a maintes fois insisté sur les particularités de cette phase initiale qui, méconnues, peuvent nous conduire à de lourdes erreurs, telle la suppression du médicament, et il en a dégagé une règle de conduite que nous résumons ainsi : *L'action de la Phényléthylmalonylurée doit être surveillée de très près, surtout à la période de début, sous peine d'exposer le malade à des accidents plus ou moins graves ; aussi ce dernier ne devra-t-il à aucun prix diriger lui-même son traitement, sans être fréquemment revu par son médecin.*

Toutefois, nous n'irons pas jusqu'à proposer avec KRESS (de Rostock) que tout sujet mis au Luminal commence son traitement dans un établissement hospitalier (1)

Quant à la détermination de la dose initiale, les opinions restent partagées : certains sont partisans de commencer avec de fortes doses, pour diminuer ensuite ; d'autres préconisent d'agir inversement.

Aux Etats-Unis, GRIMBERG propose tout d'abord la dose maxima de 1 grain à 1 grain 1/2 (0 gr. 065 à 0 gr. 097), pour réduire ensuite lorsque l'amélioration se fait sentir. En réalité, nous croyons ces chiffres nettement insuffisants, surtout qu'ils ne s'appliquent qu'à l'adulte :

(1) A. KRESS. - Die Epilepsiebehandlung mit Luminal - *Therapeutische Halbmonatshefte* - 1 - IV - 1920.

FUCHS pense que la dose efficace et bien tolérée est de 0 gr. 225 en trois fois, mais il a préconisé l'usage de 30 cgr. en une seule prise, le premier soir, si l'allure des crises semble indiquer une recrudescence rapide.

D'autres, avec DE MOOR, ont toujours obtenu une tolérance parfaite en montant doucement, progressivement jusqu'à 30 cgr.

M. DE BLOCK (de Liège) a bien voulu nous exposer sa méthode dans une lettre récente ; elle est basée sur l'allure même des symptômes : si les crises sont nocturnes, début à 10 cgr. le soir ; si le sujet a des crises ou des équivalents le jour, ajouter 5 cgr. ; s'il est nécessaire, augmenter par très petites doses et, de la sorte, le sujet perd très rapidement la lourdeur consécutive au réveil.

En principe, M. DE BLOCK s'est toujours bien trouvé d'administrer le médicament en trois fois : matin (7, 8 ou 12 cgr.), midi (7, 8 ou 12 cgr.), soir (15 ou 18 cgr.), un accroissement de 2 ou 3 cgr. correspondant à la prise qui précède l'heure où la crise doit se produire.

Pour notre part, avec M. MAILLARD, nous commençons en général par 20 cgr. en deux fois pour un adulte. Par la suite, nous remontons à une dose plus forte, soit 30 et même 40 cgr., si accès ou vertiges persistent. En cas d'agitation, nous ne maintenons que deux ou trois jours les doses élevées.

Dans quelques cas où la dose utile semble voisine de la dose subtoxique, nous avons obtenu de bons résultats en alternant d'un jour à l'autre entre 20 et 30 cgr.

Nous voyons combien il est essentiel de procéder souvent par tâtonnements successifs, en tenant compte de la susceptibilité individuelle à l'égard de la Phényléthymalonylurée. Cette sensibilité est d'ailleurs extrêmement variable, mais, le plus souvent, la dose nécessaire et inoffensive qui lui correspond est facile à déterminer.

Inconvénients des doses élevées.

Au-dessus de 30 cgr. par jour, nous considérons qu'avec une administration continue, les doses moyennes sont dépassées. Il s'agit là d'un traitement intensif dont l'indication peut être momentanée, mais qu'il ne faudrait pas prolonger; dès qu'on dépasse 40 cgr.

Les signes *d'intoxication aiguë* signalés par M. MAILLARD avec 60 cgr. (*prostration profonde, faiblesse extrême des jambes et dysarthrie*), sont suffisamment dramatiques pour nous interdire de les provoquer.

Il est vrai que chez plusieurs sujets, à la suite d'essais très prudents, nous avons pu atteindre 60, 70 et même 80 cgr., sans déterminer le moindre accident. L'un d'eux (*Obs. XIII*) a supporté 50 cgr. pendant un mois, puis ensuite 60 cgr. pendant quinze jours, sans que son travail dans l'Etablissement en fût entravé; deux autres (*Obs. XVI et XXVII*) sont également demeurés pendant un mois sous l'influence de 60 cgr. et nous n'avons observé chez eux qu'un abrutissement prolongé. Cependant, ils n'ont tiré de ces doses aucun bénéfice.

Aussi croyons-nous utile d'insister, à ce propos, sur les *états d'agitation*, sur les *troubles confusionnels violents*, qui trop souvent résultent d'une médication intensive. Ils ne devront pas être confondus avec les équivalents psychiques, qui remplacent les accès au début du traitement et sur lesquels nous reviendrons, car, contrairement à ceux-ci, ils semblent indiquer une intoxication profonde de l'organisme. Ils marquent en quelque sorte un degré supérieur de la toxicité médicamenteuse, puisque la prescription d'une dose légèrement inférieure peut supprimer l'agitation, tandis que l'état ébrioux qui l'avait précédée subsiste (*Obs. XXXII*).

Malheureusement, dans quelques cas rares, la dose maximale individuelle est insuffisante pour obtenir l'effet antispasmodique désiré (*Obs. XVII et XXI*) : Est-elle dépassée, les

accès convulsifs disparaissent, remplacés par des accès de vive agitation ; est-elle reprise, le calme renaît, mais le syndrome moteur réapparaît avec lui et, chez ces malades, il semble impossible de réaliser avec la Phényléthylmalonylurée seule le traitement idéal. Toutefois, la dose optima sera recherchée, puis fixée, et l'on s'apercevra malgré tout que son action est encore nettement supérieure à celle du bromure.

CHAPITRE II

Action de la Phényléthylmalonylurée dans les manifestations paroxystiques de l'épilepsie.

Grand Mal.

La crise convulsive est dans l'épilepsie le phénomène essentiel, contre lequel tous les traitements ont été dirigés : c'est à coup sûr la réaction la plus brutale, celle qui entraîne la déchéance organique, celle qu'il convient avant tout de supprimer.

La Phényléthylmalonylurée semble, mieux que tout autre médicament, répondre à ce but, et *son action sur les crises est pour ainsi dire immédiate*. Le soir même ou le lendemain de son administration, les accès s'arrêtent et leur disparition presque instantanée, sous son influence, est une manifestation à peu près constante, sinon la règle.

Il ne s'agit pas là d'une coïncidence fortuite, car les malades que nous avons pu suivre étaient pour la plupart des épileptiques invétérés, dont les crises se répétaient au moins dix à vingt fois par mois, mais souvent beaucoup plus encore, revenant chaque jour et même plusieurs fois par jour. D'autre part, presque tous nos sujets avaient été plus ou moins bromurés auparavant, ce qui permettait d'établir une comparaison facile.

Cette disparition des accès persiste, à la condition que le

traitement soit suivi chaque jour et là encore, au point de vue expérimental, l'interruption involontaire du Gardénal ne fut pas sans utilité, puisqu'elle permit, une fois le produit épuisé, d'assister au retour des crises. D'ailleurs, nos graphiques montrent clairement, chez un même malade, la différence entre les périodes de bromure et de Luminal, et nous pouvons citer à l'appui de cette action évidente un cas très favorable de M. CLAUDE, dans lequel le bromure et la crâniectomie décompressive n'avaient auparavant donné aucun résultat.

A la suite de cette disparition initiale, les accès ne se reproduisent plus que de loin en loin. Souvent plusieurs semaines, plusieurs mois les espacent ; ils peuvent même cesser complètement.

Reviennent-ils à longue échéance, alors ils sont modifiés dans leur intensité : de violents qu'ils étaient, ils deviennent plus courts, plus bénins, sans hébétude consécutive, permettant au malade un retour rapide à sa condition normale.

Dans d'autres cas, les convulsions sont réduites à de simples équivalents, à des vertiges (*Obs. XIII*), à des absences ou des fugues (*Obs. XI*). Ces transformations sont généralement heureuses, à condition que de rares accès ne soient pas remplacés par des vertiges plus nombreux, tel un cas de FUCHS, où le bien-être du malade s'en ressentit ; mais c'est là l'exception.

La statistique de M. MAILLARD, dressée sur **quatorze** malades de son service, soignés du mois de novembre 1919 au mois de juin 1920, nous donne un total de **71 accès** pendant les périodes de traitement au lieu de **734**, chiffre correspondant à la moyenne antérieure.

Nous-même, reprenant les vingt-neuf malades qui ont pu être observés entre le 9 juin et le 31 décembre 1920, nous en éliminons neuf qui ne peuvent figurer dans notre statistique : XXXVII à XL (4 jacksonniens non hospitalisés) ; XXII et LI (2 malades non suivis à l'hôpital) ; XXIX et

LIX (2 cas où le traitement fut trop court XXXVI) ;
(crises d'hystérie.)

Nous conservons donc **vingt** malades, dont nous enregistrons les accès pendant au moins un mois de traitement, supprimant systématiquement la période comprise entre le 9 août et le 18 octobre, pendant laquelle nos comprimés furent d'une efficacité incertaine, et nous totalisons les accès dans le tableau suivant :

Malades	Accès par mois	Durée du traitement	Résultats
XXIII	en moy. 11	4 1/2 mois	4 accès au lieu de 49
XXIV	— 11 à 12	4 1/2 —	2 — — 51
XXV	— 9	4 1/2 —	1 — — 40
XXVI	— 13 à 14	4 1/2 —	12 — — 60
XXVII	— 12 à 13	4 1/2 —	13 — — 56
XXVIII	— 14	2 1/4 —	2 — — 31
XXX	— 3	2 1/3 —	1 — — 7
XXXI	— 30	1 —	1 — — 30
XXXII	— 3	2 1/2 —	0 — — 7
XXXIII	— 3 à 4	2 1/2 —	1 — — 8
XXXIV	— 4 à 5	2 1/2 —	3 — — 11
XXXV	— 12	2 1/2 —	1 — — 30
L	— 6	2 1/2 —	4 — — 15
LII	— 4	2 —	0 — — 8
LIV	— 3 à 4	2 1/2 —	1 — — 8
LV	— 5	2 1/2 —	3 — — 12
LVI	— 3 à 4	2 1/2 —	2 — — 8
LVII	— 10	2 1/3 —	0 — — 23
LVIII	— 6	2 —	1 — — 12
LX	— 7	2 1/2 —	0 — — 17

Total 52 accès au lieu de 483

Notre statistique nous donne donc **52 accès** pendant les périodes de traitement au lieu de **483**, nombre correspondant à la moyenne antérieure, ce qui nous autorise à dire que le

Gardénal a supprimé **89 à 90 accès sur 100**. Malgré l'éloquence de ces chiffres, nous pensons obtenir, dans peu de mois, un pourcentage bien meilleur encore, si nous réfléchissons que dans la liste de nos malades, il en est de très récents chez lesquels les tâtonnements du début n'ont pas permis la suppression immédiate des accès. D'ailleurs la moyenne des crises antérieures, toujours difficile à évaluer, est ici plutôt inférieure à la réalité.

Petit Mal.

Les vertiges disparaissent habituellement comme les accès ; toutefois leur régression semble moins nette et souvent moins rapide. Ce fait a été également noté par M. DE MOOR (de Gand) et M. DE BLOCK (de Liège).

Cependant un de nos malades, qui présentait chaque mois 30 à 40 vertiges (*Obs. XX*), vit ceux-ci disparaître avec le Gardénal. Même, pendant cinq mois et demi, il n'eut que 2 vertiges et, chose curieuse, la suppression du traitement à titre expérimental ne les fit pas réapparaître ; seuls quelques accès isolés les remplacèrent, alors qu'auparavant ceux-ci étaient relativement rares. L'observation LX nous montre également la disparition des vertiges, mais ici des doses plus élevées sont nécessaires (0 gr. 50).

Les absences semblent aussi heureusement influencées par la médication, mais ce résultat n'est apparent que lorsqu'elles sont très nombreuses au cours d'une même journée (*Obs. XLIX et LIII*) et susceptibles de frapper l'entourage, car le malade lui-même est incapable de s'en souvenir, puisque rien dans son attitude de retour ou son état consécutif ne lui permet de s'en apercevoir.

Equivalents psychiques.

« Les troubles psychiques aigus paraissent parfois être

provoqués par la médication, pendant la période de début. Il semble que les accès convulsifs étant réfrénés, l'épilepsie, ne pouvant plus se manifester sous sa forme convulsive, s'extériorise alors sous sa forme psychique. Jusqu'à présent, je n'ai observé ces faits que chez des malades qui avaient présenté antérieurement des équivalents psychiques. » (MAILLARD).

Sans aucun doute, à maintes reprises, nous avons noté chez nos malades soumis à la Phényléthylmalonylurée des accès d'agitation, des accès délirants ou confusionnels (*Obs. IX, X, XXVII, XL*). Nous avons retrouvé, même longtemps après le début du traitement (*Obs. XII, XVII, XXI*), des crises coléreuses et ces variations de l'humeur et du caractère signalées par MM. LAIGNEL-LAVASTINE, HARTENBERG, CLAUDE, Cl. VINCENT et constatées également par M. DUCOSTÉ à la Maison de Santé de Ville-Evrard (1).

Chez deux sujets (*Obs. XXV et XXVI*), l'agitation confusionnelle fut particulièrement violente, le pouls restant à 96 et 100 pendant quelques jours.

Une fois (*Obs. XIX*), l'état confusionnel, accompagné d'épistaxis au début, disparut graduellement au bout de quinze jours, puis se manifesta de nouveau après l'interruption momentanée de la médication, dès que celle-ci fut reprise : ces accidents paraissent donc bien le fait de la thérapeutique. Cependant nous pensons que le rôle du Gardénal dans la détermination de ces troubles n'est que secondaire, puisque les antécédents nous montrent, d'une façon presque constante, l'existence antérieure d'états analogues, quoique souvent plus atténués.

Peut-être ne seraient-ce là, en effet, que les derniers sursauts d'un mal à demi jugulé, puisque dans quelques cas l'élévation de la dose, pendant un jour ou deux, agit comme la camisole de force dont on resserre les boucles.

(1) CHEINISSE. - *Presse Médicale* - 28 Août 1920. - N° 61.

A côté des troubles psychiques aigus dont la Phényl-éthylmalonylurée a pu paraître responsable, d'autres états du même ordre subissent de son fait une régression évidente. On peut dire d'une façon générale qu'ils cèdent au traitement plus ou moins vite (*Obs. XXXV et LXVI*) ; parfois ils s'espacent simplement, en diminuant de violence et tendent, comme FUCHS l'a constaté, à reparaître plus facilement que la crise motrice.

Mais si ces troubles augmentaient de violence et de fréquence, en maintenant ou en élevant les doses de Gardénal prescrites, il s'agirait alors vraisemblablement des phénomènes d'intoxication médicamenteuse étudiés précédemment : aussi sera-t-il bon de toujours y songer.

A côté des équivalents dont nous venons de parler, tous liés ou non à l'accès, il en est d'autres qui semblent toujours remplacer la crise elle-même, et nous ne saurions dire jusqu'à quel point le traitement les modifie.

Chez un seul de nos malades (*Obs. XVIII*), un grand nombre de fugues nous avaient été signalées avant son entrée à Bicêtre. A vrai dire, les accès passèrent et aucune fugue ne fut constatée par nous au cours d'un séjour de trois mois. Si nous en croyons le sujet, sorti depuis quatre mois et demi de l'hospice et vivant loin de sa famille, son état serait demeuré entièrement normal, mais il nous faudrait d'autres témoignages pour en être convaincus.

Durée nécessaire du Traitement.

Nous venons de voir que, pour que le traitement des épileptiques par le Gardénal fût efficace, il fallait administrer le médicament d'une façon continue. C'est l'avis de tous ceux qui depuis longtemps déjà pratiquent la « Luminal-Thérapie ».

Cette médication prolongée pendant des mois et même des années, ne semble présenter aucun inconvénient, et il faut se souvenir qu'elle est essentiellement symptomatique et non spécifique : « *ce n'est pas un médicament curatif, mais suspensif.* » (RAFFEGEAU).

Une fois établie, la dose utile doit être quotidienne, et cette ration d'entretien anticonvulsive ne peut être diminuée sans faire réapparaître le Grand ou le Petit Mal. Un simple coup d'œil jeté sur nos graphiques suffit à le démontrer, et tous les thérapeutes sont d'accord sur ce point.

Les interruptions du traitement, volontaires ou non, nous firent souvent constater le retour des crises en nombre plus considérable qu'avant son institution ; leur tendance à se grouper en séries dans une même journée a également attiré notre attention (*Obs. XIII : 4 p. j.*), (*Obs. IX : 8 p. j.*). On devra donc toujours procéder sans brusquerie si, pour une raison quelconque, le Gardénal doit être interrompu : la réduction progressive des doses est dans ce cas indispensable.

La suppression brutale, qui est sans inconvénient chez les agités ou les nerveux ordinaires, peut être très nuisible chez les comitiaux : *la recrudescence des crises s'accompagne d'un état général grave*. Les accès massés surviennent dès le lendemain ou le surlendemain (*graphique de l'Obs. VI*) ; ils constituent parfois de véritables crises subintrantes (*Obs. VIII et graphique*), mais nous ne les avons jamais vus aboutir à l'état de Mal (1).

FUCHS cite le cas d'un malade, qui avait en moyenne cinq crises par mois avant d'être soigné par le Luminal ; au bout de six mois de traitement, il essaya de le priver de médicament et vit aussitôt revenir dix-huit accès dans le mois qui suivit.

Même dans les cas défavorables, la suppression brusque semble dangereuse.

(1) Voir les constatations analogues de Frankhauser (*Obs. LXX et LXXIII*).

Néanmoins, à la suite de bons résultats obtenus avec 20 cgr. par jour pendant quelques mois, nous pensons avec M. RAFFEGEAU qu'on peut réduire de moitié la dose journalière, sinon davantage. Certains malades tirent un bénéfice équivalent de cette réduction thérapeutique (*Obs. I et IV*).

Pour M. DE BLOCK, elle n'est cependant possible, dans l'intérêt du malade, que si celui-ci est demeuré 1 an 1/2 à 2 ans sans présenter le moindre incident épileptique (accès, vertige, absence). Alors dans ces cas, les sujets sont restés guéris, depuis trois à quatre ans, dans une proportion de 75 0/0.

Quant à nos expériences personnelles sur des malades soignés pendant treize mois ou moins, elles sont de date encore trop récente pour que nous puissions nous faire une opinion ; aussi faut-il nous contenter d'enregistrer avec satisfaction les résultats obtenus depuis six à huit ans par nos devanciers.

Action du Traitement dans les diverses formes de l'Epilepsie.

Dans certaines épilepsies larvées où l'action médicamenteuse est inconstante, M. RAFFEGEAU n'a obtenu de bons résultats qu'en associant le bromure à la Phényléthylmalonylurée. On pourrait donc se demander si les manifestations franches du mal comitial sont les seules capables de céder à l'action du Gardénal, ce qui nous amène à considérer les différentes formes des états épileptiques.

Dans cette étude, nous ne retiendrons pourtant que les convulsions du type Bravais-Jacksonien et celles dont l'origine semble liée à un traumatisme antérieur.

L'épilepsie Bravais-Jacksonienne ne nous a fourni que cinq observations (XXXVII à XLI) ; aussi nous est-il difficile de formuler nettement notre opinion, avec trois résultats excellents contre deux autres beaucoup moins bons.

Dans un de nos cas favorables, il s'agit à vrai dire d'un type mixte, où les accès sont parfois généralisés ; le traitement a paru exercer son action immédiate sur les convulsions et les vertiges accumulés (*Obs. XXXVIII*), du moins pendant un mois et demi d'examen.

Dans le deuxième cas, les crises jacksonniennes sont consécutives au type essentiel primitif (*Obs. XL*). Il s'agit d'un petit malade, dont les accès atteignaient le nombre de

100 par mois et que le Sédobrol avait déjà réduits de moitié. Mais ici le Gardénal fait mieux encore, puisqu'avec des doses de 20 et 15 cgr., on ne voit pendant plus d'un mois que 4 crises très légères.

Tout à fait surprenante est l'observation XLI, que nous devons à M. ROUBINOVITCH et sur laquelle nous reviendrons ultérieurement au point de vue psychique. Ici, le petit malade est resté constamment soumis, pendant ces derniers temps, à 20 cgr. de Gardénal. Le premier mois, la modification est peu apparente, bien que 60 crises enregistrées constituent déjà la moitié du nombre normal ; mais les accès se réduisent à 2 au cours du deuxième mois, à 1 au cours du troisième mois.

Dans les deux cas moins favorables qui nous restent à examiner, les vertiges ne sont pas influencés chez l'un des malades (*Obs. XXXVII*) ; enfin notre dernier jacksonnien ne conserve que des crises très légères (*Obs. XXXIX*).

Habituellement, par l'action du traitement, il semble que les épilepsies partielles évoluent moins vite que les autres vers l'amélioration franche, mais ici encore nous notons des résultats dignes d'intérêt, et d'ailleurs, le petit malade de M. ROUBINOVITCH a fait l'objet d'une communication à la Société Médico-Psychologique, le 29 novembre 1920.

En tous cas, il semble que dans les états jacksonniens, la Phényléthylmalonylurée ne cède jusqu'ici la place à aucun remède équivalent.

Dans l'**épilepsie traumatique**, nous avons généralement constaté que le Gardénal exerçait une action identique à celle dont nous prétendons démontrer la valeur chez les comitiaux vrais. Et d'ailleurs, comment pourrait-il en être autrement d'une médication symptomatique qui, dans presque toutes nos observations de traumatisés, s'adresse à des convulsions généralisées.

Nous avons traité huit épilepsies traumatiques, et parmi elles nous n'en retrouvons que deux où les convulsions soient

partielles ; ce sont celles déjà vues au précédent paragraphe, et il est à remarquer qu'il s'agit précisément des deux types mixtes si heureusement améliorés par le traitement.

Les autres cas se rapportent aux malades VII, XVII, XXII, XXIX et XXXIII, chez lesquels nous relevons trois guérisons contre deux résultats médiocres par rapport à l'action du bromure.

Tout ceci vient confirmer les idées nouvelles sur l'épilepsie traumatique qui, avant la guerre, était presque considérée comme synonyme de jacksonnienne. Aujourd'hui, il n'en est plus de même avec les progrès de la chirurgie crânienne, sans doute parce que les lésions bien localisées du cortex, d'origine accidentelle, ne sont plus les seules susceptibles de permettre une survie. C'est ainsi que dans la statistique de M. P. BÉHAGUE (1), sur 12,11 0/0 d'épilepsies durables, constituées chez 3.623 blessés de guerre, on en trouve 2/3 de généralisées contre 1/3 de partielles.

Aussi ne s'agirait-il peut-être que de lésions identiques, déterminant, selon leur degré, chez les essentiels et les traumatisés, des manifestations semblables.

Il est à souhaiter qu'une pathogénie moins obscure vienne bientôt éclairer les faibles notions que nous possédons encore à cet égard ; mais il est permis de reconnaître que la théorie proposée par M. BÉHAGUE est fort séduisante, s'adaptant à toutes les formes de l'épilepsie.

Son hypothèse de l'expansion cérébrale accrue par l'érectilité du plexus choroïde, dans une cavité close remplie d'un liquide incompressible (expansion tardive vers l'épine névroglique de Couvelaire et Léri), expliquerait l'irritation causale. Et si cette théorie s'accorde fort bien avec l'origine obsté-

(1) Pierre BÉHAGUE. - Etude sur l'épilepsie traumatique. - *Paris 1919.*

tricale d'un point faible primitif et nécessaire, dû à la cicatrisation des multiples hémorragies punctiformes de l'encéphale consécutives à un accouchement laborieux (1), elle répond tout aussi bien aux cicatrices dont on a reconnu l'existence à la suite d'un traumatisme crânien.

(1) Pierre MARIE. - *Revue générale de Clinique et de Thérapeutique*. Paris 1918.

CHÂPITRE IV

Proportion des Epileptiques améliorés par le Traitement.

On ne peut songer à parler d'amélioration dans le mal comitial que si le traitement a diminué, dans une forte proportion et pendant plusieurs mois au moins, les manifestations antérieures. Or, à cet égard, les nombreuses statistiques données par les divers thérapeutes français et étrangers sont assez concordantes.

Dès 1913, FÜCHS, en Allemagne, tablant sur 30 malades traités par le Luminal notait environ 20 succès francs. Sur ces vingt sujets, il relate les cas de quatre d'entre eux, qui s'acheminant autrefois vers des crises subrintantes, restaient guéris depuis 8 mois 1/2, 8 mois, 5 mois à 5 mois 1/2, 4 mois à 4 mois 1/2.

Aux Etats-Unis, GRIMBERG, en 1917, choisit 21 épileptiques dont les accès sont particulièrement sévères (jusqu'à douze par jour) et conclut à l'influence favorable du Luminal dans 75 0/0 des cas. Parmi ses malades, deux sont guéris depuis 4 mois, neuf depuis 3 mois.

Plus tard, en 1919, DERCUM va jusqu'à dire que l'acide phényléthylbarbiturique est un véritable spécifique, puisqu'il a obtenu des cures excellentes remontant à plusieurs mois et même plusieurs années.

En juillet 1920, les statistiques du Dr L. DE BLOCK portent sur 275 observations recueillies depuis huit ans. Parmi

les épileptiques vrais, il n'en trouve guère que 8 à 10 0/0 réfractaires au traitement.

Enfin M. RAFFEGEAU, qui traite depuis 1914 ses comitiaux au Luminal, comptait déjà 70 cas en décembre 1919. A part quelques exceptions, une grosse majorité de ses malades virent disparaître leurs accès pendant des mois et des années, à commencer par la petite malade brésilienne, dont le traitement fut une révélation. Chez deux sujets (*Obs. I* : guérison depuis 4 ans ; *Obs. III* : guérison depuis 1 an 1/2), le traitement a été interrompu, sans inconvénient, à l'insu du médecin et la deuxième malade a été revue en parfait état, six mois après cette suppression.

Nous tiendrons peu de compte des 6 observations publiées par FRANKHAUSER dès 1913 (*Obs. LXX à LXXV*), considérant leur nombre comme insuffisant. D'ailleurs, si l'auteur ne retient que trois cas très favorables, il convient lui-même que dans les trois autres (*Obs. LXX, LXXI, LXXIV*), les doses de 20 à 30 cgr. employées sont peut-être trop faibles puisque, malgré tout, leur action existe atténuée; mais il semble s'être laissé intimider par les symptômes de la période d'adaptation, et pose en principe qu'en dépassant 30 cgr. on touche profondément les centres nerveux.

Quant à nos malades de Bicêtre, hospitalisés ou consultants, il en est de très récents et d'autres dont le traitement fut suivi depuis plus d'un an ; nous les avons réunis en tableau (p. 65), pour mieux comparer les résultats obtenus.

Dans ce tableau, nous avons supprimé quatre malades parmi les quarante-cinq qui figurent dans nos observations. En effet, deux d'entre eux ne furent traités que pendant quelques jours seulement (*Obs. XV et LIX*) ; un autre ne put être suivi par nous (*Obs. LI*) ; enfin le dernier présenta des crises non comitiales (*Obs. XXXVI*) : aussi ne pouvions-nous apprécier la valeur de leur traitement.

Sur les **41 sujets** qui nous restent, nous relevons **21 résultats très bons**, soit **50 0/0** et nous entendons par là la suppres-

sion complète et en général immédiate des grands accès et des vertiges, chez des épileptiques invétérés, avec disparition des troubles qui les accompagnaient.

Résultats obtenus sur 41 malades.

(Les chiffres correspondent aux observations)

Très Bons	Bons	Assez Bons	Médiocres	Nuls
VI	VIII	XVI	X	
VII	XIII	XVII	XIV	
IX	XXIV	XXI	XIX	
XI	XXVI	XXXIII		
XII	XXVII	XXXIV		
XVIII	XXXII	XXXVII		
XX	XXXV	L		
XXII	XXXIX			
XXIII	LV			
XXV	LVIII			
XXVIII				
XXIX				
XXX				
XXXI				
XXXVIII				
XL				
LII				
LIV				
LVI				
LVII				
LX				

Nos 10 résultats bons représentent un acheminement plus lent, moins facile vers la guérison ; parfois des vertiges viennent remplacer les crises, ou bien l'état psychique reste stationnaire ; mais ici encore, les accès n'ont pas reparu dans la grande majorité des cas, après la phase de tâtonnements

linitiale. Il s'agit donc bien de résultats nettement favorables qui s'additionnent aux précédents, portant à **75 %** *les succès francs*.

Nos **7 cas assez bons** comprennent des malades sérieusement améliorés mais réagissant encore par des équivalents, le plus souvent des crises de grande agitation. Plusieurs conservent quelques accès, mais leur nombre est réduit au 1/4 du chiffre antérieur.

Enfin, de nos **3 cures médiocres**, 2 seulement ont dû être interrompues ; il s'agissait pourtant de deux comitiaux (*Obs. X et XIV*) dont les accès étaient moitié moins nombreux qu'avec le bromure ; mais l'amélioration générale et psychique n'avait pas duré et nous crûmes bon de revenir momentanément à ce dernier médicament, qui aussitôt d'ailleurs doubla la fréquence des crises.

Le mot « médiocre » nous paraît donc exagéré puisqu'il qualifie une action encore bien supérieure à celle du bromure ; même notre malade XIX est resté longtemps classé dans la catégorie des résultats « assez bons », et nous croyons utile de rappeler son histoire : après une amélioration passagère, les convulsions revinrent, s'accompagnant d'inertie mentale et physique ; c'est alors qu'on découvrit l'existence d'une rhinite spécifique et que dix injections de biodure de mercure furent pratiquées sans interrompre le Gardénal ; aussitôt les crises s'arrêtèrent.

En somme, *nous n'avons encore jamais enregistré l'échec du médicament*, sauf dans l'observation XXXVI qui ne figure pas à notre tableau. Il s'agissait ici d'un malade chez lequel la prédominance de convulsions hystériques nettement caractérisées s'affirmait de plus en plus ; même leur violence augmentait plutôt, malgré le traitement : aussi le Gardénal fut-il supprimé.

Déjà dans les fortes agitations du pythiatisme, GEYMAYER avait remarqué combien la Phényléthylmalonylurée était un soporifique incertain. De là à considérer son action comme peu

évidente sur la crise elle-même, il n'y a qu'un pas et c'est ainsi que chez deux malades signalés par DE MOOR, qui présentaient des crises épileptiques et hystériques, ces dernières n'étaient guère influencées par le traitement, tandis que les premières étaient très notablement diminuées. Et de fait, dans les cas associés qu'on nous rapporte, où l'amélioration fut nette, il semble bien que les accès comitiaux tenaient la première place.

Nous irons même plus loin, considérant que le Gardénal peut servir de traitement d'épreuve dans certaines manifestations convulsives de nature douteuse : son échec permettrait souvent de poser un diagnostic dans les crises pythiatiques, à la condition toutefois de le prescrire au sujet, en évitant chez lui toute suggestion.

Ceci mis à part, il nous est clairement démontré que, parmi les épileptiques en traitement, *ceux qui tirent le plus grand avantage de la médication sont les comitiaux francs, à nombreux accès typiques, chez lesquels le bromure n'a rien donné.*

Bien entendu, nous pensons, comme DE MOOR, que l'action du Luminal dans l'épilepsie essentielle est d'autant plus nette que celle-ci est plus récente, et si les troubles psychiques sont souvent plus réfractaires que les accès eux-mêmes (KRESS), nous avons néanmoins assisté à des transformations étonnantes et durables de plusieurs sujets qui en présentaient.

DE MOOR a utilisé la Phényléthylmalonylurée seule chez un tiers de ses malades ; chez les deux tiers qui restaient, il donna le bromure en association, à raison de 2 gr. à 2 gr. 50 le matin, réservant le Luminal, soit 10 à 15 cgr., pour la prise du soir. Les deux méthodes donnèrent des résultats identiques et ce traitement combiné, que nous n'avons pas encore essayé, serait peut-être le meilleur moyen de venir à bout des cas rebelles, dans lesquels la dose nécessaire de Gardénal est supérieure à la dose maxima individuelle.

QUATRIÈME PARTIE

Etat psychique et physique des Comitiaux. Son évolution consécutive au Traitement.

CHAPITRE I

Troubles psychiques chroniques des épileptiques.

Il suffit de quelques semaines passées dans un asile d'aliénés, pour être très vite familiarisé avec l'allure bien spéciale que présentent la plupart des comitiaux.

Les troubles psychiques chroniques habituellement observés chez ces malades sont en effet si frappants, si typiques, que souvent la connaissance des crises ou des équivalents est presque inutile pour faire un diagnostic. Cet état mental que d'aucuns, avec M. CHASLIN, désignent sous le nom de « Forme ralentie de la Démence épileptique », peut se résumer en deux traits qui sont le ralentissement psychique et moteur.

Mais pour en étudier l'évolution, il importe avant tout de considérer le comitial, dans la période qui précède les premiers accidents, et dans une deuxième phase qui fait suite à leur apparition.

Dans cet ordre d'idées, nous avons pu, à l'Hospice de Bicêtre, examiner des enfants du service de M. ROUBINOVITCH et trouver parmi eux des épileptiques récents ; d'autre part,

des malades plus anciens, soit d'eux-mêmes, soit par l'intermédiaire d'un membre de leur famille, nous ont fourni à la consultation de M. MAILLARD quelques éclaircissements sur leur passé. Enfin, les salles d'aliénés de Bicêtre ont achevé de développer notre instruction personnelle.

A part certaines déchéances précoces, consécutives aux convulsions du jeune âge, si fréquentes dans les antécédents de nos malades, nous avons souvent constaté que l'enfance d'un comitial n'était pas sensiblement différente de celle d'un adulte normal.

Intelligence moyenne en général, écolage sans retard appréciable, couronné par le certificat d'études, tels sont les renseignements le plus souvent recueillis (*Obs. VIII, IX, XVII, XIX, XXXII*). L'enfant a commencé à parler au même moment que ses contemporains bien portants et rien, d'après les parents, ne pouvait faire prévoir les accidents ultérieurs. Pas d'apathie évidente et même, dans quelques cas, le sujet était studieux, actif, doué d'une excellente mémoire (*Obs. VII, XIII, XX, XXI*).

Plus souvent nous sont signalés quelques petits troubles du caractère : tendances à la colère, à la taquinerie, chez des enfants nerveux, impressionnables.

Puis, entre dix et quatorze ans, survient un premier accès suivi de crises lointaines, qui se rapprochent de plus en plus, ou se montrent nombreuses dès le début.

Dans les premiers mois, l'examen du petit malade ne révèle souvent aucune modification appréciable du psychisme ; il en est du reste de même chez bon nombre d'adultes, dont les accès sont suffisamment espacés. L'interrogatoire de ces derniers ne permet pas de déceler un trouble quelconque de l'idéation pas plus qu'une diminution de l'activité, et nombreux sont les comitiaux capables d'occuper pendant de longues années, parfois durant toute leur vie, une haute situation nécessitant l'intégrité de leurs facultés intellectuelles.

Pour en revenir à l'enfant, à la suite de crises répétées,

il devient indifférent et cesse de s'intéresser à ce qui l'entoure ; puis, s'il va à l'école, il devient incapable d'apprendre et sa paresse s'accompagne d'une apathie marquée.

Quant à l'adulte, le premier trouble qu'il accuse est « une grande fatigue cérébrale » ; il se plaint de ce que sa mémoire faiblit (*Obs. LII*) ; puis, l'amnésie augmentant, sans parler de ces phases si banales de confusion mentale qui suivent les crises, il devient inapte à remplir ses fonctions sociales.

Progressivement s'installe le *ralentissement psychique et moteur, qui est comme la marque de fabrique du Morbus sacer*.

Pour M. ROUBINOVITCH, de même que pour M. CHASLIN, cette bradypsychie n'est déterminée que par un affaiblissement plus ou moins marqué des facultés intellectuelles, sous l'influence des accès répétés et des progrès des lésions corticales qui s'ensuivent.

L'intelligence ne semble pas frappée qualitativement et, au point de vue mental comme au point de vue moteur, le comitial nous apparaît simplement comme un individu toujours en retard. Cette bradypsychie se retrouve dans tout le domaine psychique.

S'il n'est pas soumis aux sollicitations extérieures, l'épileptique conserve une attitude spéciale : il a l'air sombre, préoccupé, ou manifeste une indifférence souriante, sans doute parce qu'impressions et sensations mettent beaucoup de temps à lui parvenir.

Chez lui, toutes les opérations sont ralenties, comme nous l'apprend un interrogatoire méthodique : il comprend moins vite que tout autre aliéné, bien que l'attention, l'association des idées et le raisonnement soient normaux. Il répète souvent les questions posées avant de les comprendre et réagit lentement par une traînante réponse. Les gestes sont presque athétosiques, lents, imprécis, inachevés, prétentieux et gauches (1).

(1) M. Maurice DUCOSTÉ. - Société Médico-Psychologique. - 26 Avril 1920.

Cette bradypsychie, toutefois, n'est consciente qu'au début de son apparition, car dans la suite le malade ne s'en aperçoit même pas.

L'amnésie en revanche demeure consciente et seule capable d'inquiéter le comitial. Très caractéristique, elle porte plus souvent sur les faits récents, complètement oubliés, que sur d'anciennes notions se rapportant à l'enfance et dont le souvenir peut être conservé (*Obs. XVI*) ; d'où peut-être les délires et les interprétations bien spéciales des comitiaux.

Le caractère ne présente que de constantes contradictions entre les sentiments, les paroles et les actes ; l'affectivité est le plus souvent conservée, en même temps que se développe l'irritabilité bien connue, si fréquente et même classique dans l'épilepsie.

En un mot, toutes les opérations, conscientes ou non, ressemblent à des actes automatiques qu'aucune impression consécutive n'a le temps de venir corriger.

Enfin progressivement, tous ces symptômes étant de plus en plus marqués, le malade entre dans la phase d'affaiblissement psychique profond qui en est l'aboutissant.

A considérer cette déchéance bien spéciale des épileptiques, il semble, ainsi que nous venons de le voir, qu'elle ne soit due qu'à la décharge accélérée des crises : le fait est que nous la retrouvons également sur les malades bromurés et sur ceux qui n'ont jamais subi la morsure du brome. Cette impression semble être celle de MM. RAFFEGEAU, MAILLARD et DUCOSTÉ.

Dans ce cas, ne peut-on concevoir que, sous l'influence d'un médicament quelconque, susceptible de juguler le mal dans ses manifestations convulsives, les troubles psychiques n'entrent en régression, par un phénomène inverse de celui qui les a produits. C'est du moins notre conviction et nous nous appliquerons dans les pages suivantes à démontrer l'heureux appoint de la Phényléthylmalonylurée dans cet ordre d'idées.

Amélioration des troubles psychiques chroniques liée à la suppression des crises.

On a souvent prétendu que le bromure entraînait, pour une large part, dans la détermination de cet abrutissement si spécial des vieux comitiaux ; certains même l'ont seul accusé d'être l'auteur de la bradypsychie.

Pour M. TOULOUSE, il y a lieu dans certains cas d'admettre qu'une bromuration, « suffisamment poussée et prolongée comme dans l'épilepsie », peut provoquer un ralentissement du psychisme. C'est un état semblable qu'il a pu observer chez des non-épileptiques agités, soumis au régime du bromure sans sel.

Il est possible, en effet, que les doses formidables de bromure parfois employées viennent renforcer le ralentissement psychique, mais nous croyons sans peine que l'excès des crises n'a nullement besoin d'un pareil adjuvant pour amener cet état mental.

Tous les Traités de Thérapeutique nous mettent en garde contre l'action dépressive de la médication bromurée et nous font considérer cette lenteur des opérations intellectuelles comme le meilleur signe de bromisme.

Nous convenons d'ailleurs aisément que beaucoup de malades, surchargés depuis des années par l'apport quotidien des doses massives prescrites, se trouvent mieux de la suppression du bromure : leur torpeur est moins prononcée et leur relèvement psychique est souvent fort net, mais il reste stationnaire, surtout si les accès se précipitent de nouveau.

Chez nos malades, le traitement classique a toujours été suspendu au moment d'administrer la Phényléthymalonylurée. Parfois nous n'avons commencé la nouvelle médication qu'après une ou deux semaines de repos complet et aussitôt, à notre grand étonnement, *ce n'était plus une amélioration*

que nous étions appelé à constater, mais une transformation souvent brutale.

M. MAILLARD a déjà insisté, avec M. RAFFEGEAU, sur cet état mental nouveau des sujets soumis au Gardénal et nous n'examinerons ici que les modalités les plus constantes.

Les individus jeunes, les arriérés, même en état de déchéance profonde, nous semblent réagir avec une rapidité surprenante, peut-être pour cette raison que le mal, en les accablant, n'a pas encore eu le temps de les frapper irrémédiablement.

Dès les premiers jours, le malade paraît s'éveiller ; l'expression du visage n'est plus la même ; une mimique nouvelle nous apprend qu'il renaît à la vie et rien n'est plus consolant que d'assister à la satisfaction reconnaissante de la famille.

Pour l'un d'eux, un enfant de onze ans (*Obs. XLIX*), deux jours après le début du traitement, sa mère résume en quelques mots éloquents toute sa joie de l'heureux changement : « Mon enfant n'est plus le même ; son intelligence s'est développée tout à coup. ». Un mois et demi plus tard, l'amélioration subsiste, malgré le retour de deux accès quand la dose a été réduite à 10 cgr.

Tel autre grand ralenti (*Obs. XXI*), dont la première crise remonte à cinq années, est transformé au bout de quinze jours : « Je suis très heureuse, nous dit spontanément sa mère : il y a six ou sept ans que je ne l'ai pas vu aussi bien, surtout au moral. »

Ce réveil intellectuel est habituellement observé après une quinzaine de jours de traitement (*Obs. XII, XXV, XLIX*) ; il est moins rapide dans d'autres cas où la déchéance est déjà plus accentuée (un mois : *Obs. XXII, XL* ; deux mois : *Obs. XIII*) ; enfin tardif, ce qui est plus rare, dans certains autres cas (*Obs. IX et XVII*).

Certaines bradypsychies, qui emblaient définitives, se sont améliorées d'une façon inattendue, et nous ne citerons que le malade VII, jadis il est vrai très intelligent, qui, sans se

corriger d'une certaine lenteur, s'exprime maintenant avec une correction réfléchie. Même, ce ralentissement, autrefois insoupçonné, devient conscient et l'on sent chez lui une volonté remarquable de s'améliorer encore. Il résume lui-même, en ces quelques paroles, sa préoccupation intelligente : « Quand je lis, je comprends fort bien le sens des mots, mais ne parviens pas à saisir la signification des phrases. Qu'est-ce que cela veut dire ? Ne croyez-vous pas que je lis trop et que cela me fatigue ? »

Nous avons pensé, chez certains malades en début de traitement, pouvoir attribuer ce réveil encourageant à l'excitation médicamenteuse et ceci en raison de l'euphorie manifeste, déjà décrite avec la phase d'adaptation ; mais, cet état de bien-être se prolongeant avec le retour progressif des facultés mentales, il faut bien les considérer comme liés l'un à l'autre (*Obs. XXV*).

Hâtons-nous de dire que cette description englobe les états les plus caractéristiques et qu'on en trouve d'autres beaucoup moins nets, parmi nos observations. Néanmoins, cette accélération psychique, plus ou moins marquée, est à peu près constante, et nous la retrouvons chez beaucoup de nos grands déchéants (*Obs. XII, XIII, XVII, XX, XXIV, LVII, etc.*).

Quelques-uns, dont la cure fut médiocre au point de vue des accès, en tirèrent souvent quelques bénéfices intellectuels, tel Aub..., (*Obs. VIII*) qui, malgré la diminution considérable des crises, passa par trois phases de vive recrudescence (dont deux au moins peuvent s'expliquer par le manque de médicament), et chez qui cependant l'état mental, déjà très amélioré, ne fut nullement touché.

Nous comptons néanmoins plusieurs échecs complets (Débiles : *Obs. XVI, XXIII et XXXIII*), d'autres atténués, comme dans l'observation XIX, où une poussée rapide vers l'état normal subit dans la suite une légère régression.

Plus curieux est le cas d'un de nos déments (*Obs. XIV*),

qui au bout de quatre mois manifesta un léger relèvement, parlant avec plus de facilité, s'intéressant à ses voisins de lit et au mouvement de la salle ; puis, après un mois d'amélioration sensible, il retomba dans sa torpeur primitive. Comme les accès n'étaient diminués que de moitié avec le Gardénal et que l'état général paraissait franchement mauvais, le bromure lui fut rendu au début de novembre et graduellement quelques lueurs d'intelligence apparurent de nouveau.

Les troubles de la mémoire subissent habituellement la même influence heureuse de la part du traitement, et c'est ainsi que des années d'oubli complet viennent se préciser à l'esprit du malade (*Obs. XIX*).

Tel autre retrouve des notions d'instruction perdues depuis dix ans (*Obs. XLVII*) ; telle autre enfin, une jeune fille dont on peut lire l'histoire très détaillée dans une observation de M. MAILLARD (*Obs. XII*) et qui, depuis plusieurs années, donnait l'aspect d'une imbécile, s'anime au bout de quinze jours, se souvient de choses anciennes entièrement oubliées, retrouvé peu à peu l'usage de la parole qui était incohérente, joue aux cartes, s'occupe, étudie son piano, recommence à s'instruire.

Et de fait, nous pourrions citer quantité de ces enfants soignés par M. RAFFEGEAU, qui reprennent leurs livres d'étude, donnent satisfaction à leurs maîtres et même, s'ils vont en classe, gagnent les premières places (*Obs. XLIII, XLV, XLVI*).

Chez la petite Ga., (*Obs. XLVI*), le bromure était très mal toléré et si sa suppression avait déjà hâté un retour à l'état normal, en revanche, la recrudescence des accès travaillait dans un sens différent.

Le ralentissement moteur lui-même ne résiste pas à l'impulsion nouvelle : l'enfant perd ses gestes maladroits, il peut tenir une plume, écrire plus correctement, il peut marcher de nouveau et même courir, alors qu'il en avait perdu l'habitude (*Obs. XII et XLIV*).

Le caractère, rarement aigri par la rétention des crises (DE BLOCK), devient plus facile, moins irritable et la bonne humeur renaît (*Obs. III, VIII, XI, XVIII, XXVI, XLII, XLIII*).

Le plus souvent, ces bons résultats sont obtenus très rapidement, avec des doses minimales de médicament, comme dans un essai de M. COYON, où le traitement est divisé en trois périodes de dix jours avec des doses quotidiennes décroissantes passant de 20 cgr. à 10 cgr. puis 0. (*Obs. XLII*).

Enfin, qu'il nous soit permis d'insister sur ce petit malade de M. ROUBINOVITCH, déjà étudié au point de vue des crises jacksonniennes, rebelles et nombreuses, qui ne cessent qu'après un mois de traitement (*Obs. XLI*). Depuis deux ans, il a dû quitter l'école et se présente à Bicêtre dans un état d'obnubilation des plus accusé. S'il semble comprendre ce qu'on lui dit, en revanche, la débilité mentale paraît définitivement constituée et la dysarthrie a fait place à une aphasie prolongée. Moins d'un mois après le début du traitement (20 cgr. par jour), on assiste au retour du langage et, le 3 décembre, en examinant cet enfant, c'est à peine si nous avons l'impression d'un léger ralentissement des perceptions : il s'exprime vite et correctement, sa physionomie est intelligente et déjà il manifeste le désir de suivre la classe.

Sans nous étendre sur les multiples travaux que nos épileptiques de Bicêtre sont capables d'exécuter, alors que du temps du bromure ils restaient habituellement alités (*Obs. VIII, XIII, XXV*), nous devons faire une mention spéciale de quelques malades guéris qui, rendus à la vie commune, ont pu reprendre une occupation abandonnée (*Obs. VI, XXII, XXIX, LXVIII*) et même un travail intellectuel soutenu, tel Sour... (*Obs. XI*) qui dans sa profession fournit souvent des heures supplémentaires le soir ; telle Mlle Y... (*Obs. III*) qui est capable, malgré la suspension déjà longue du Luminal, de remplir pendant neuf heures par jour, dans une maison de commerce, l'emploi de comptable.

Enfin, nous insisterons spécialement sur le malade Corb... (*Obs. XVIII*) qui, avant d'être soumis à la médication, semblait voué à une déchéance rapide et irrémédiable : ses troubles psychiques (délire, agitation extrême, agressivité) constituaient un danger permanent et son transfert à Villejuif était devenu nécessaire. Aussi ne peut-on manquer d'être frappé par la transformation radicale survenue chez ce sujet, après quelques mois de traitement, et de le voir, sitôt sa sortie de l'Hospice, reprendre sa place dans la société où il vit de son travail tout comme un homme normal.

Ce sont là, nous le pensons, des bénéfices considérables qu'on n'avait pas coutume de réaliser jusqu'ici, en traitant les comitiaux par le bromure, et qu'on retrouve signalés en Allemagne par HAUPTMANN, FUCHS, MELDOLA et FRANKHAUSER (*Obs. LXVIII, LXIX, LXXI et LXXIII*). Chez nos malades, tous se maintiennent depuis plusieurs mois et, en présence de ces énormes progrès, il y a tout lieu de croire que les années n'atténueront point les beaux effets du Gardénal.

CHAPITRE II

Amélioration de l'état général.

Il est assez naturel d'envisager qu'au point de vue physique, les comitiaux sans crises et améliorés mentalement doivent acquérir de sérieux bénéfices. D'ailleurs, ils ont d'autant plus à gagner que fréquemment leur déchéance touche à la misère physiologique (*Obs. XX*). Cette participation de l'état physique à l'amélioration a été signalée par M. MAILLARD.

Ici, le bromure a la plus grosse part des responsabilités et nous avons assez longuement étudié ses inconvénients au début de notre travail, pour qu'il ne soit pas nécessaire d'y revenir.

C'est à l'Asile principalement qu'on note les progrès physiques des malades. Déjà le régime nouveau, mieux approprié, partant plus assimilable, les fait généralement engraisser. Mais l'acné bromique et le mauvais état des voies digestives sont extrêmement tenaces ; aussi la suppression du bromure facilite-t-elle singulièrement l'amélioration qu'on est en droit d'espérer.

Toujours est-il que, dans la majorité des cas, les mois qui suivent l'administration de la Phényléthylmalonylurée sont marqués d'une nouvelle *augmentation de poids*, parfois considérable, et tels de nos malades reprennent souvent 3, 4, 5, 10 kg. pendant leur séjour. Nous notons 15 kg. en deux ans et demi dans l'observation XIII, 24 kg. en trois ans dans l'observation XVII, mais l'acquit pendant le traitement au Gardénal n'est qu'une fraction de ces chiffres. Globalement,

une bonne moitié de nos épileptiques de Bicêtre engraisent à vue d'œil, tout comme nos Jacksonniens de la consultation.

N'est-ce pas normal si l'on considère l'intégrité de leurs fonctions digestives, la régularité de leurs fonctions intestinales, attestées par une langue rose et bien mouillée venant remplacer la langue saburrale des jours de bromure (*Obs. LVII*).

Rien d'étonnant à ce que *l'appétit soit augmenté* ; mais il semble que *la Phényléthylmalonylurée ait encore ici une action spéciale* pour l'exalter d'une façon presque gênante : en effet, depuis que nous employons le nouveau médicament, les malades, toujours affamés, se plaignent de l'insuffisance de l'alimentation et réclament des rations qu'on ne peut leur donner, ce qui crée parfois des difficultés au personnel hospitalier.

L'examen somatique nous montre assez généralement le bon fonctionnement des divers appareils et nous prouve l'innocuité des doses employées, tant sur le cœur et la tension artérielle que sur le poumon ou le rein. La diurèse est normale, la température n'est pas modifiée et l'on ne trouve aucun trouble des organes des sens et des réflexes.

Enfin chez la femme, alors que la menstruation était profondément troublée, *les règles redeviennent normales*, indiquant le retour au bon équilibre antérieur.

CHAPITRE III

Effets secondaires et contre-indications.

L'innocuité du Gardénal pour les divers appareils, aux doses thérapeutiques, a été signalée par la plupart de ceux qui l'emploient.

M. RAFFEGEAU a noté néanmoins, chez quelques-uns de ses clients, des nausées pendant les premiers jours du traitement ; il a même constaté des vomissements avec 30 cgr. (*Obs. XLVIII*), et HAUPTMANN avait déjà conseillé, pour les estomacs sensibles, de lutter contre l'intolérance avec le bicarbonate de soude. GREGOR, de son côté, a observé de la salivation avec envies de vomir, après l'ingestion de doses de 40 cgr. pendant plusieurs jours.

Nous n'avons connu qu'un seul cas analogue chez une malade de M. MAILLARD : il s'agissait d'une névropathe présentant des petits signes de Basedowisme. La dose quotidienne de 10 cgr., prise le soir, provoquait des vomissements le lendemain matin au réveil ; au surplus, le sujet se plaignait d'une sensation tenace de vide dans l'estomac et d'une somnolence exagérée. Le Gardénal fut alors prescrit un jour sur deux, mais devant la persistance des troubles, la dose déjà minime fut réduite encore.

Nous pouvons signaler que, deux ou trois fois, il nous a fallu combattre une *légère constipation*, chez les malades soumis à un traitement récent (*Obs. XXII, XXXVII, XL*).

Un effet secondaire assez souvent rencontré est l'apparition d'une *éruption médicamenteuse*. C'est ainsi que, dans les

travaux allemands d'avant-guerre, nous en trouvons une douzaine de cas : il s'agit le plus souvent d'un érythème de type banal, prurigineux ou morbiliforme. Un exanthème pétéchial a été signalé chez un myocardique par EDER ; un autre du type scarlatineux a été vu par MEYER et LOEWE.

M. Cl. VINCENT nous rapporte qu'une fois la suppression momentanée du médicament est devenue nécessaire, à la suite d'une éruption scarlatiniforme. M. RAFFEGEAU a été témoin d'une variété urticarienne siégeant aux mains ; de même son neveu et assistant M. LEULIER.

M. DE BLOCK (de Liège), écrivant le 17 juin 1920 à M. MAILLARD, indique comme petit signe d'intolérance une éruption rubéolique plus ou moins nette, prurigineuse, qui souvent ne survient qu'après un emploi de plusieurs semaines du médicament.

Parmi les malades de M. MAILLARD, nous n'avons relevé qu'une seule fois (*Obs. XXXVIII*), douze jours après le début du traitement, l'apparition de rougeurs prurigineuses sur les mains et les pieds ; elles ont disparu au bout de trois jours, pour revenir six jours après et s'étendre sur les poignets et les chevilles. Citons encore un de nos malades qui s'est plaint d'une éruption acnéiforme tardive et d'une poussée de furonculose pendant son traitement (*Obs. XXII*).

En tous cas, jamais les érythèmes rencontrés n'ont présenté la moindre gravité, et ils n'ont pas la fréquence que semble leur attribuer GREGOR, lorsqu'il les signale parmi de nombreux accidents susceptibles de se produire avec des doses élevées, dans un tiers des cas.

* *
*

Quant aux **contre-indications**, nous n'en trouvons pas à proprement parler, mais nous convenons avec DE MOOR que, dans les *affections chroniques graves du cœur et du système*

vasculaire, mieux vaut s'abstenir, et nous conseillons, dans les *lésions non compensées, avec altérations rénales*, de manier la Phényléthylmalonylurée avec beaucoup de prudence.

GEISSLER l'a cependant donnée, sans accident, dans deux néphrites et un diabète, à la dose de 40 cgr.; M. MAILLARD a pu traiter avec succès un comitial albuminurique qui avait un gros éréthisme cardiaque avec bruit de galop et tension de 23/11 au Pachon : en restant sagement à la dose de 10 cgr. par jour, en deux prises, il n'a observé aucune action préjudiciable (*Obs. LI*).

Chez un autre malade (*Obs. LVIII*), dont la violence des crises et des troubles psychiques réclamait un traitement actif, malgré 2 gr. d'albumine décelés dans les urines, nous avons appliqué, pendant un mois et demi, la dose de 30 cgr. par jour, sans inconvénient pour le sujet.

Malheureusement, il ne semble pas en avoir été de même pour le malade Doulb..., (*Obs. LIX*). Ici, l'albumine s'accompagnait d'œdème léger de la paroi abdominale. Vu la recrudescence des crises, et encouragés par les cas précédents, nous avons cru bon d'essayer le traitement. Quelques jours plus tard, l'œdème envahissait les membres inférieurs puis se généralisait, malgré la suppression rapide du Gardénal. Aujourd'hui, l'anasarque nous fait craindre une issue fatale à brève échéance. Peut-être ne s'agit-il là que d'une coïncidence, chez un alcoolique dont l'état général s'aggravait déjà singulièrement avant l'usage de la nouvelle médication, sans laquelle le pronostic demeurerait quand même très sombre.

Tout récemment, J. STEIN a signalé un cas d'empoisonnement chez un homme de 48 ans atteint de lithiase rénale (30 cgr. pris une seule fois) (1), et nous regrettons que M. REDONNET, dans son récent travail (*loc. cit.*), n'apporte aucune précision sur plusieurs décès dont le Luminal aurait été l'auteur.

(1) STEIN. - *Therap. Halbmonatsh.* - 15 Juillet 1920.

Nous ne retrouvons dans la littérature d'avant-guerre qu'un seul cas mortel, chez un vieil artérioscléreux, et depuis, deux observations qui ne prouvent rien, à vrai dire, contre le médicament : dans la première, de FUCHS, il s'agit d'un épileptique dont la déchéance entraîne un pronostic fatal et qui résiste pendant 20 jours à la dose quotidienne de 60 cgr. ; la seconde, apportée par M. QUERCY à la Société Médico-Psychologique (séance du 29 novembre 1920), concerne une femme de 67 ans, qui, à la suite de quinze années de crises et de vertiges, succombe après deux journées de traitement à 20 cgr. et vingt-quatre heures de coma, et qui, à l'autopsie, se montre porteuse d'une tumeur du chiasma.

Quoi qu'il en soit, il demeure bien entendu que la phase d'adaptation du traitement au début, considérée comme effet secondaire de l'agent thérapeutique sur l'organisme, doit toujours être suivie de très près, afin de ne pas éprouver inutilement la sensibilité spéciale de certains malades.

CINQUIÈME PARTIE

Condition sociale de l'Epileptique:

Dans les hospices et asiles d'aliénés, si nous jetons un simple coup d'œil sur la situation semestrielle, nous trouvons une note concernant l'état de chaque épileptique, avec ces mots presque immuables : « non amélioré. » Et de fait, un service de comitiaux offre toujours l'aspect le plus lamentable.

Le bromure y demeure, en dépit de tous les essais nouveaux, la base du traitement antiépileptique et, s'il évite quelques accès, si dans quelques cas il amène une guérison plus ou moins durable, beaucoup plus souvent il n'agit pas ou cesse d'agir. « Il est tout au plus la muselière de l'épilepsie » a dit LEGRAND DU SAULLE et comme tel, puisque depuis un demi siècle il fut l'aliment quotidien indispensable dont parla VOISIN, gardons-lui malgré tout quelque reconnaissance.

Mais, ayant une fois pour toutes énuméré ses nombreux inconvénients et considérant que l'appétit, les forces, en un mot l'état général du malade sont, de son fait, sérieusement affectés, au point que l'action nocive prime souvent toutes les autres, sachons, s'il se peut, rajeunir notre vieille thérapeutique.

C'est dans cet esprit que tout récemment le Tartrate borico-potassique vint remettre en honneur les sels de Bore. Nous avons vu ses avantages, mais nous dit-on jamais qu'avec le tartrate, on puisse assister à la disparition immédiate des convulsions et pendant plusieurs mois ? Les troubles psychiques sont-ils très modifiés ? L'état mental est-il amélioré ?

Depuis plus d'un an que M. MAILLARD fait usage à Bicêtre de la Phényléthylmalonylurée, nous avons vu jusqu'à quel point un service d'épileptiques pouvait changer d'aspect. C'est à l'Asile que la transformation est plus frappante que partout ailleurs, car les termes de comparaison ne manquent pas, et ceux qui sont en contact perpétuel avec les malades sont les premiers à la remarquer.

Dans les salles, on ne trouve plus guère que ces vieux déments qui, depuis plusieurs années, restent alités. Les autres vont et viennent, travaillent dans l'Établissement et d'autant plus volontiers qu'ils ne sont plus sous la menace perpétuelle d'une crise.

Fréquemment, quinze jours, un mois après son entrée, le comitial invétéré se déclare guéri et demande sa sortie. Aussi bien la famille du malade vient-elle la première réclamer celui qui, quelques semaines plus tôt, semblait indésirable. « Il est transformé » dit-elle, non sans étonnement ; même, un père nous avoue sa hâte de ramener son fils à la campagne, ne serait-ce que pour montrer sa bonne mine au médecin du village qui refuse de croire à cette transformation (*Obs. XXXI*).

Certes nous ne sommes plus aux temps barbares où l'on « crachait l'épilepsie », mais, trop souvent, l'idée d'une contagion possible reste profondément ancrée dans l'esprit des masses. Tout au moins le comitial ne cesse-t-il d'être considéré comme un paria : la société ne veut pas de lui et, quand même pourrait-il encore travailler pour vivre, de partout il est congédié. Aussi ne lui reste-t-il que la ressource de finir misérablement ses jours dans un établissement spécial, en admettant que les réactions anti-sociales dont il n'est pas responsable ne l'y fassent placer d'office.

Or, dans une seule commune de 1.300 habitants, M. RAFFEGEAU a pu soigner jusqu'à quatre de ces malheureux, et ceci correspond aux statistiques qui donnent une moyenne de 3 à 4 cas pour 1.000. Le chiffre de 100.000 épileptiques pour la France seule, bouches inutiles parmi tant d'autres

dans la lutte pour la vie, ne nous paraît donc pas exagéré.

Aussi les exemples de nos malades sont-ils encourageants pour l'avenir, si l'on songe à plusieurs d'entre eux, capables avec le traitement de reprendre un emploi depuis longtemps abandonné, ainsi que leur place dans la famille. Evidemment, l'épileptique demeure menacé, tant que nous n'aurons pas acquis la certitude du contraire ; mais il est consolant de voir cet individu timoré, qui n'osait plus s'aventurer seul, redevenir confiant et recouvrer son indépendance.

Il nous paraît donc profondément désirable qu'une médication ayant déjà fait ses preuves puisse s'étendre et se généraliser. Son usage n'exige aucune diète spéciale, sinon la sobriété dont on ne peut se départir, et le comitial, livré à lui-même, prend toujours volontiers ses comprimés et ses cachets, alors que souvent une répulsion marquée pour le bromure l'avait conduit à cesser tout traitement.

Pour ces multiples raisons, nous pensons que la Phényl-éthylmalonylurée, malgré les méfiances rencontrées, pourra remplacer avantageusement les vieux remèdes classiques. Puisse l'avenir ne point nous donner tort après les belles promesses des jours présents.



CONCLUSIONS

De notre étude il résulte que :

- 1° — La Phényléthylmalonylurée est douée d'un pouvoir anti-spasmodique spécial dans l'épilepsie. Son action est plus manifeste que celle des meilleurs médicaments, puisqu'elle semble juguler les crises d'autant mieux et d'autant plus vite qu'elles sont plus franches et plus nombreuses.
 - 2° — Ses effets sur le Petit Mal et sur les troubles psychiques liés ou non à l'accès sont incontestables, quoique moins immédiats.
 - 3° — L'état mental chronique (bradypsychie, amnésie, caractère) est le plus souvent heureusement transformé.
 - 4° — L'état général est amélioré, en même temps que l'aptitude au travail devient plus grande.
 - 5° — La somnolence et les phénomènes d'excitation, observés en général au début du traitement, ne nuisent pas à l'action antiépileptique. Ils sont toujours sans gravité et cèdent habituellement d'eux-mêmes, sans exiger la suspension du médicament.
 - 6° — Les divers appareils de l'économie ne sont pas touchés par les doses thérapeutiques. Des éruptions bénignes et rares constituent la seule réaction cutanée. Les contre-indications restent limitées aux lésions graves du cœur et du rein.
 - 7° — La nécessité d'une médication prolongée n'entraîne ni accoutumance, ni accumulation. La diminution des doses initiales reste possible, mais seulement après plusieurs mois ou plusieurs années.
-

OBSERVATIONS

5 Observations de M. RAFFEGEAU (du Vésinet)

communiquées à la Société Médico-psychologique le 29 Décembre 1919

*et augmentées de quelques renseignements complémentaires
que l'auteur a bien voulu nous donner.*

OBSERVATION I

Mlle M..., comitiale invétérée.

Accès typiques survenant à n'importe quel moment, de sorte que ses parents n'osent pas la laisser sortir seule.

Mise au Luminal en 1915. Doses : 10 cgr. le matin,
10 cgr. le soir.

Les crises disparaissent immédiatement, mais bientôt le médicament est sur le point d'être épuisé et comme il est très difficile de s'en procurer par la Suisse, M. RAFFEGEAU donne le conseil d'utiliser les comprimés de 30 cgr. en 4, 8, puis 12 morceaux, et de diminuer les doses, en en prenant toujours deux par jour, mais de plus en plus petites. C'est ainsi que la malade est finalement réduite à 5 cgr. par jour. Malgré cela, les crises convulsives ne reviennent pas.

Au cours de l'été 1919, admission à l'hôpital Saint-Louis, pour un accident suspect, et **suppression complète du Luminal**. *Aucune crise ne reparait* et le 20 décembre 1919, la guérison reste apparente.

* * *

OBSERVATION II

M. l'Abbé N..., examiné par M. RAFFEGEAU le 4 octobre 1918. Crises quotidiennes.

A la suite des fatigues du noviciat, a commençé à ressentir des malaises et des contractures pendant le jour. Ces malaises qui survenaient d'abord tous les quinze jours, se montrèrent ensuite tous les huit jours, puis tous les jours et se transformèrent finalement en véritables crises convulsives.

Mis aussitôt au traitement, Doses : 10 cgr. au lever
10 cgr. au coucher.

Revu le 19 octobre. Depuis le début du traitement n'a plus ressenti aucun malaise.

Les crises ont complètement cessé.

Le malade a une figure rayonnante. Il sort maintenant à bicyclette, sans appréhension, et travaille avec beaucoup de facilité.

« Ce qui me rend surtout heureux, dit-il, c'est que désormais je pourrai être admis à recevoir les ordres. »

L'état est resté satisfaisant dans la suite et, à la date du 29 décembre 1919, les dernières nouvelles étaient toujours bonnes.

* * *

OBSERVATION III

Mlle Marie Y..., 19 ans, aînée de six enfants.

Père mort d'alcoolisme.

Enfance malade, menstruation irrégulière.

Réflexes rotuliens normaux.

Cette jeune fille, qui était employée dans un grand magasin, venait d'avoir la grippe en 1917, lorsque vers 10 heures du soir, étant en train de natter ses cheveux, elle tombe en arrière, sans connaissance, et se mord la langue.

Deuxième crise six mois plus tard avec cri initial et morsure de la langue.

Troisième crise au bout de six semaines : mêmes symptômes.

Puis les crises se rapprochent et surviennent de huit en huit jours : il y a quelquefois trois crises dans une même journée, malgré le Bromure donné à la dose de trois cuillerées par jour.

Les crises viennent tantôt le jour, tantôt la nuit, et Mlle Y... a dû quitter son emploi.

Son caractère s'est aigri ; elle devient irascible et ne s'accorde plus avec ses frères et ses sœurs qui lui reprochent du reste d'être à leur charge. Symptômes de bromisme.

Vue pour la première fois en **février 1919** par M. RAFFEGEAU, alors que la veille elle s'était cassé deux incisives en tombant.

Mise aussitôt au traitement. Dose : 20 cgr. par jour en deux fois.

8 Mars. — Aucune crise depuis qu'elle prend les comprimés.

21 Mars. — Revient seule au Vésinet voir M. RAFFEGEAU. Toujours aucune crise.

Sa mine est toute autre ; les traces d'acné bromique disparaissent et le regard est plus expressif.

25 Mai. — Même état satisfaisant. Mlle Y... a pu prendre un emploi dans une maison de commerce, où elle s'occupe à la comptabilité de 8 heures du matin à midi et de 1 heure à 6 heures.

8 Juin. — Depuis sa dernière visite, la malade craignant de manquer de Luminal a diminué la dose quotidienne de moitié. Malgré cela, l'amélioration persiste : elle a engraisé et son visage s'éclaircit de plus en plus.

29 Décembre. — Présentation à la Société médico-psychologique.

18 Avril 1920. — **Le médicament a été supprimé** spontanément au début de février parce que la malade se trouvait incommodée par la somnolence qu'il provoquait. *Aucune crise.* Règles normales.

Revue à la fin de l'automne en parfait état.

En résumé : aucun accident épileptique depuis plus d'un an et demi, malgré la suppression du traitement après douze mois d'administration quotidienne. Reprise du travail intellectuel (9 heures par jour). Etat physique et psychique excellent.

OBSERVATION IV

Mlle Claire D..., 23 ans.

Antécédents : grand'mère paternelle épileptique à la suite d'une grande frayeur.

Première crise d'épilepsie chez la petite malade à l'âge de 9 ans : étant à l'école, tout à coup elle quitte sa place, bien qu'on le lui défendît, et tombe avec de l'écume à la bouche. Bromure et bains prescrits.

Deuxième crise deux ans après ; même type. Un médecin conclut à l'épilepsie.

Réglée à 14 ans. Bientôt une crise à la fin de toutes les époques. Puis 2 accès par mois et même quelquefois 2 dans la même journée.

Vers l'âge de 16 ans, arrêt des manifestations comitiales pendant une poussée de rhumatisme articulaire aigu qui dura deux ans environ. Réapparition à la convalescence.

25 Juin 1919. — Premier examen de M. RAFFEGEAU.

Luminal prescrit. Doses : 10 cgr. le matin,
10 cgr. le soir.

A la suite, quelques malaises (vertiges, nausées, titubation).

Suppression des crises.

Après quelques mois, **diminution des doses (10 cgr. par jour), sans aucun inconvénient.**

Octobre 1919. — Malade transformée. Elle travaille maintenant seule dans les champs, va à la messe le dimanche et ne craint plus de se produire au dehors.

Elle avoue encore quelques moments d'impatience, mais espère les voir disparaître.

* * *

OBSERVATION V

Mr. D..., 38 ans, cultivateur.

Rien à signaler dans les antécédents.

A 14 ans, rhumatisme articulaire aigu qui dure quatre mois. Pas de suites appréciables.

A 30 ans, premier accès, alors que quinze jours auparavant il avait assisté à une crise de Mlle Claire D... (Obs. IV) et en avait été vivement impressionné : accès nocturne avec cri initial, morsure de la langue et émission d'urine.

Deuxième accès un an plus tard.

Puis accès semblables tous les cinq à six jours et presque toujours la nuit.

10 Octobre 1919. — Premier examen de M. RAFFEGEAU.

Mis au traitement. Doses : 20 cgr. par jour.

Le malade n'a plus aucune crise jusqu'au 10 décembre, date du dernier examen.

Appétit augmenté. Reprise de poids.

16 Observations de Mr. Gaston MAILLARD

concernant 14 malades de son service de Bicêtre
et 2 malades suivis en dehors de l'Hôpital.

communiquées à la Société de Psychiatrie le 17 Juin 1920 et continuées par nous
jusqu'à la fin de Décembre 1920.

OBSERVATION VI

Jacq..., 28 ans.

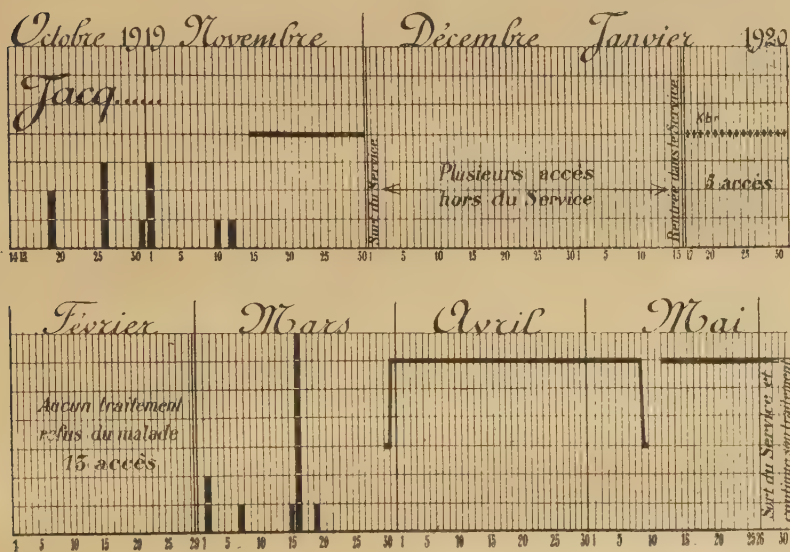
A. H. - Grand-père épileptique.

A. P. - Convulsions dans l'enfance. Hémiplegie infantile droite.

Epileptique depuis l'âge de 7 ans.

Plusieurs internements pour accès d'agitation épileptique. Aggravation progressive. Il devient de plus en plus irritable. Début de déchéance.

Mis à la Phényléthylmalonylurée le 15 novembre 1919.



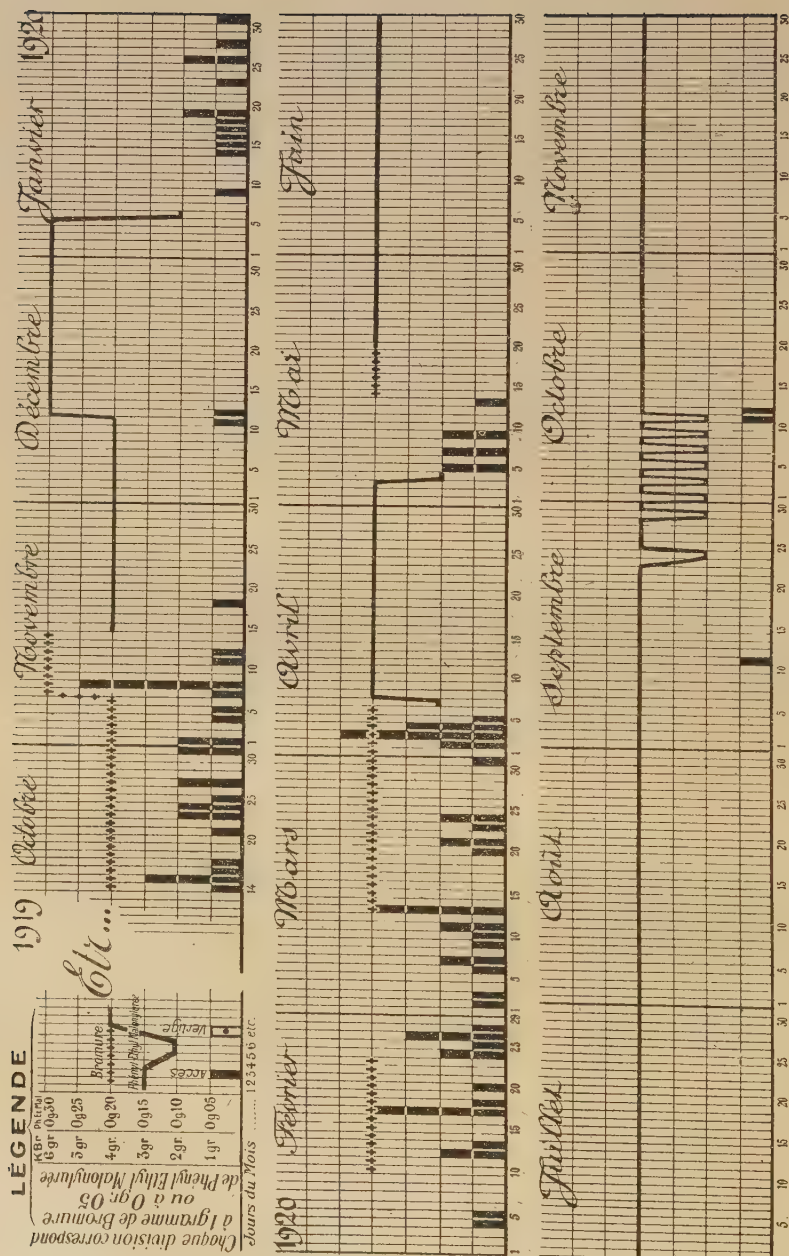
Accès : rectangle noir.

Phényléthylmalonylurée : trait gras (1 division verticale = 0 gr. 05)

Bromure de potassium : croix (1 division verticale = 1 gr.).

Cessation immédiate des accès.

Se croyant guéri, quitte le service le 1^{er} décembre et ne se soigne plus.
Les accès reparaissent et il entre de nouveau à l'hospice le 17 janvier 1920.



Du 17 Janvier au 30 Mars, 30 accès (dont 5 pendant une période de quinze jours où le malade reçut des doses quotidiennes de 4 gr. de KBr).

30 Mars. — Remis au traitement. Dose : 30 cgr. par jour.

N'a plus un seul accès et quitte l'hôpital le 26 mai en parfait état physique et psychique.

Continuation du traitement chez lui.

Nous écrivons le 11 juin que son état est toujours aussi satisfaisant. Aucun accès. Travaille à la culture.

Dernière lettre (9 octobre 1920) :

« J'ai l'honneur de vous informer que mon aménie cérébrale est complètement disparue et que j'ai recouvré entièrement ma mémoire. Je continue toujours mon traitement mais n'ai pu en diminuer la dose de 0 gr. 30, ayant remarqué qu'alors il me revenait d'assez forts vertiges. »

Pendant les premiers jours du traitement, Jacq... a présenté une légère excitation euphorique avec cette particularité qu'il s'est mis à versifier, ce qui contrastait complètement avec ses habitudes intellectuelles.

* * *

OBSERVATION VII

(*Epilepsie traumatique*).

Etr..., 19 ans.

Antécédents héréditaires alcooliques et névropathiques.

Epilepsie depuis l'âge de 11 ans, suite de traumatisme (chute sur la tête, suivie d'un hématome occipital et de perte de connaissance qui dura huit jours).

Intelligent, très bien doué pour la musique, travaillait en vue du Conservatoire.

Perd immédiatement toute aptitude musicale. Déchéance rapide, irritabilité, extrême lenteur psychique.

Est à Bicêtre depuis l'âge de 16 ans.

En moyenne, 30 à 40 accès par mois, malgré le traitement bromuré.

Mis à la Phényléthylmalonylurée le 15 novembre 1919.

Première période jusqu'au 7 janvier 1920, doses : 20 à 30 cgr. par jour. 3 accès seulement pendant cette période.

Deuxième période d'un mois de traitement en avril 1920 : aucun accès.

Mais, entre ces deux périodes, le malade laissé sans traitement ou soumis à la médication bromurée voit reparaître ses crises aussi nombreuses et violentes qu'auparavant.

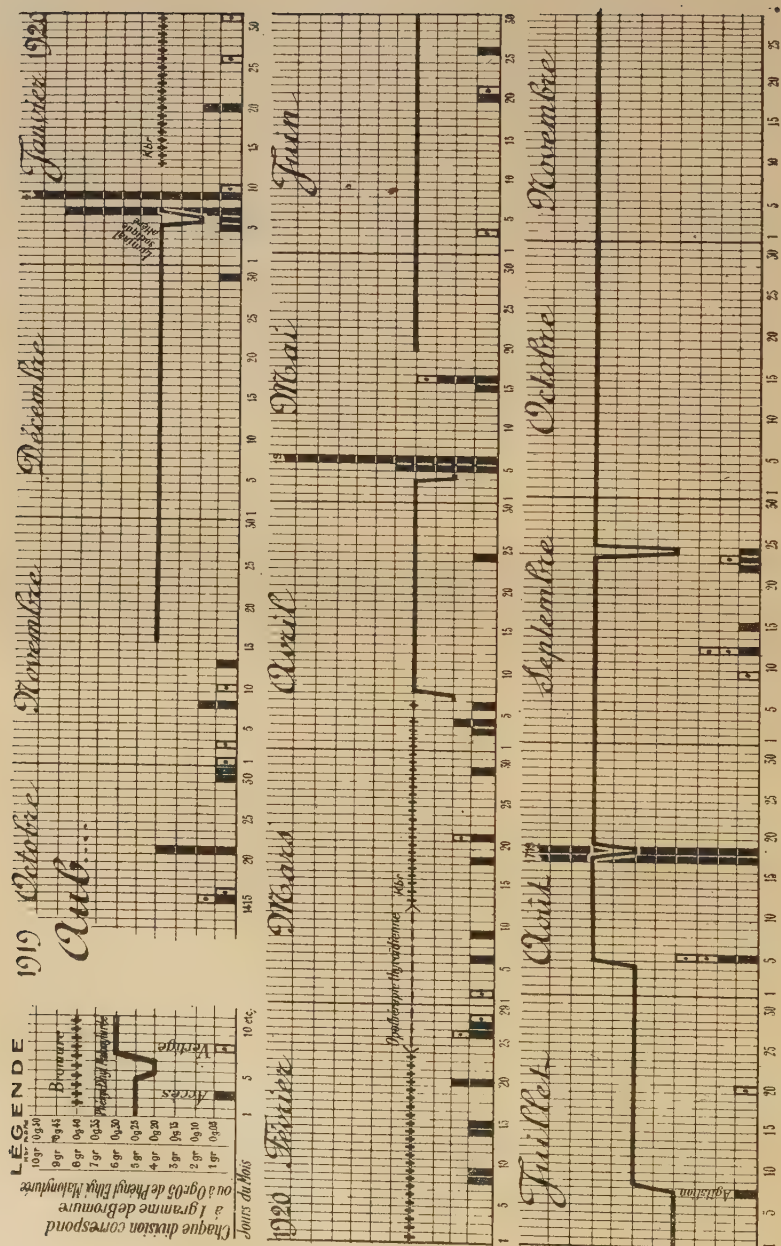
20 Mai. — Remis définitivement au traitement (Luminal et Gardénal alternés). Dose : 20 cgr. par jour.

Ne présente plus que 3 accès pendant les sept mois suivants. Encore les deux derniers sont-ils déterminés par une tentative prudente d'abaisser à 10 cgr. la dose quotidienne.

Grosse amélioration psychique : le malade se lève et lit pour s'occuper. Raisonnement bon. Langage correct où l'on sent le souci du mot juste. Attention et volonté développées. Lenteur de l'idéation dont le malade se rend compte, qu'il décrit fort bien et dont il s'inquiète.

Fin Décembre 1920. — Pas de retour des crises avec des doses alternées de 10 et 20 cgr. d'un jour à l'autre. Il est impossible de revenir à 10 cgr par jour sans provoquer de nouveaux accès.

* * *



Graphique de l'Observation VIII.

OBSERVATION VIII

Aub..., 22 ans.

A. H. — Ethylisme.

A. P. — Convulsions dans l'enfance.

Epileptique depuis l'âge de 14 ans.

Jusque-là s'était bien instruit, sans troubles psychiques. Assez intelligent.

Entré à Bicêtre en 1916 ; son passage dans le service eut lieu en 1918.

Accès assez fréquents malgré le KBr. Ralentissement psychique, légère déchéance.

Du 14 octobre au 14 novembre 1919, 16 accès ou vertiges.

Mis au traitement le 14 novembre.

Accès presque entièrement supprimés pendant les périodes de traitement, mais retour à l'état antérieur dès qu'on l'arrête ou qu'on le remplace par une autre médication.

3 Janvier 1920. — Luminal sodique d'avant-guerre en injection, pour remplacer le médicament ordinaire qui vient à manquer. Ce Luminal, sans doute altéré, a-t-il été toxique ou simplement inactif ? Grande recrudescence d'accès.

7 Janvier : 9 accès.

9 Janvier : 41 accès, avec état général grave.

Au début de mai, mêmes symptômes, mais moins accusés, au moment de la cessation du traitement par manque de produit.

5 Mai : 5 accès.

6 Mai : 19 accès.

Enfin, malgré la reprise continue du médicament, à partir du 20 mai, à la dose de 20 cgr., portée successivement à 30 et 40 cgr. par jour (par suite d'une légère augmentation dans le nombre des accès ou des vertiges), nous voyons pour la troisième fois apparaître la recrudescence précédemment signalée :

17 Août : 17 accès.

18 Août : 19 accès.

A partir du 25 septembre, dose : 40 cgr. Trois mois sans accès.

Toujours est-il que, malgré ces accidents, le malade redevenu gai, actif et capable de travailler dans le service dès le début du traitement, en a retiré un bénéfice très net en comparaison de son état avec les médications antérieures.

* * *

OBSERVATION IX

Niér..., 26 ans.

Aucun antécédent héréditaire.

Fortes convulsions dans l'enfance, mais s'élève normalement, sans retard. Apprend bien à l'école.

Epileptique depuis l'âge de 12 ans.

Tout d'abord, un à deux vertiges par mois, en général consécutifs à une émotion. Puis les vertiges deviennent plus fréquents. Enfin surviennent de vraies crises convulsives.

Accès confusionnels assez fréquents avec agitation.

De nombreux traitements sont essayés sans succès.

En moyenne, *une dizaine d'accès par mois*, par le traitement bromuré.

Mis à la Phényléthylmalonylurée à partir du 15 novembre 1919.

8 LÉGENDE

Chaque division correspond à 1 gramme de Bromure

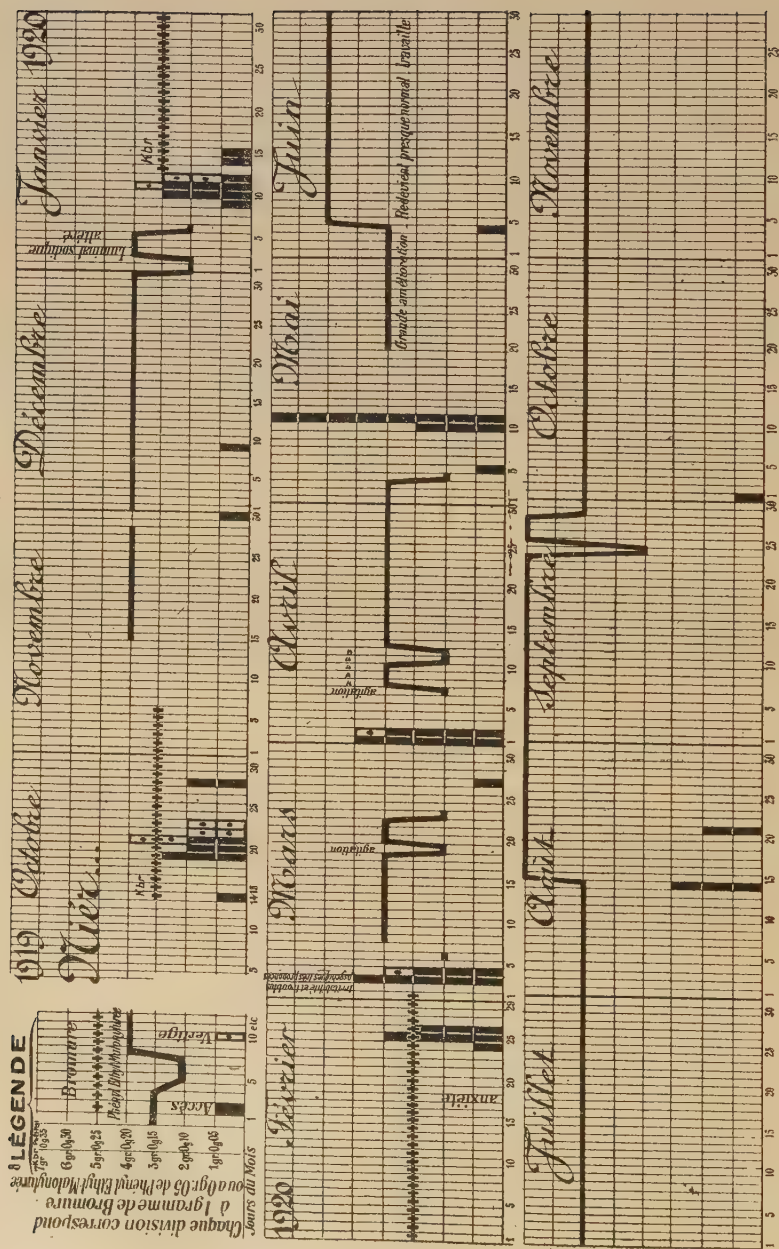
1 gr/100 2 gr/100 3 gr/100 4 gr/100 5 gr/100 6 gr/100

Alcées Ventes

Pharm. Bichselpharmazie Bromures

15.05.83 16.05.83 17.05.83 18.05.83 19.05.83 20.05.83

Jours du Mois



Graphique de l'Observation IX.

Pendant un an, n'a présenté que 8 accès au cours des périodes de traitement.

Avant le traitement, secousses cloniques presque quotidiennes, le matin ou pendant une heure à deux heures dans le courant de la journée. Elles disparaissent complètement comme les accès eux-mêmes et ne reviennent qu'au début de janvier 1920, alors que le manque de médicament nous avait obligés à utiliser du Luminal sodique altéré.

Recrudescence des accès entre les périodes de traitement : ils surviennent en séries (jusqu'à 8 par jour).

A signaler au début, à deux ou trois reprises, des états confusionnels analogues à ceux qu'il avait auparavant, avec anxiété et grande irritabilité.

Grande amélioration psychique et physique lente mais progressive. Retour à la vie normale au bout de six mois environ.

Le malade, très satisfait de la nouvelle médication, peut travailler dans le service.

* * *

OBSERVATION X

Gric..., 21 ans.

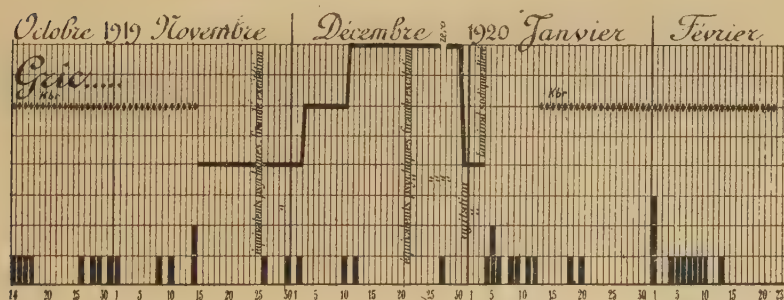
Pas d'antécédents connus.

Convulsions depuis l'âge de 3 ans.

Epileptique depuis l'âge de 9 ans.

Nombreux accès avec le traitement bromuré, en moyenne, *une quinzaine par mois*.

Mis au traitement le 15 novembre 1919. Dose : 20 cgr. par jour.



Accès : rectangle noir.

Phényléthylmalonylurée : trait gras (1 division verticale = 0 gr. 05).

Bromure de potassium : croix (1 division verticale = 1 gr.).

Les accès diminuent aussitôt de moitié, sans jamais s'arrêter pendant de longues périodes.

25 Novembre. — Chez ce malade qui est d'habitude très doux, équivalents psychiques se traduisant par de l'excitation et de l'irritabilité.

En élevant à 30 et 40 cgr. les doses quotidiennes, le calme revient momentanément, puis les mêmes accidents se reproduisent, prolongés et violents, jusqu'au début de janvier 1920.

4 Janvier. — Arrêt du traitement à cause du manque de médicament.

Depuis, alternatives de KBr et de Phényléthylmalonylurée.

Malgré les résultats médiocres du Luminal, il faut reconnaître qu'il y a toujours deux fois plus d'accès avec le Bromure qu'avec lui, mais que le malade est plus calme.

* * *

OBSERVATION XI

Sour..., 34 ans.

Aucun antécédent.

Epileptique depuis l'âge de 28 ans.

La première manifestation aurait été un accès confusionnel survenu pendant qu'il était mobilisé, à la suite d'une injection antityphoïdique.

Six mois plus tard, une crise d'épilepsie bien caractérisée et constatée entraîne sa réforme.

Entré à trois reprises dans le service depuis 1918, à la suite d'accès confusionnels.

Caractère sombre, irritable; ralentissement psychique; semble marcher vers la déchéance.

Les accès convulsifs surviennent très irrégulièrement.

Pouvant se soigner facilement à domicile, quitte le service sur le conseil de M. MAILLARD pour se mettre entre les mains de M. RAFFEGEAU.

Le KBr était très mal toléré par le malade.

Traitement au Luminal commencé le 25 décembre 1919. Dose : 20 cgr. en deux fois.

• Avril. — 3 jours à 30 cgr.,
1 jour à 20 cgr.

Mai et juin. — 2 jours à 30 cgr.,
1 jour à 20 cgr.

27 Juin. — Remis définitivement à 20 cgr.

Le 8 juin, le malade a depuis sa sortie de Bicêtre (fin décembre 1919), il n'a présenté que 3 accès en cinq mois (l'un d'eux est survenu le 14 février, au moment où il prenait du Luminal provenant d'un essai de fabrication et qui présentait des caractères physiques différents).

Les troubles psychiques aigus ont disparu.

Etat général et état nerveux considérablement améliorés.

Il a pu reprendre ses travaux de comptabilité et il fait souvent des travaux supplémentaires le soir.

D'inquiet et abattu qu'il était, il est redevenu gai, actif comme autrefois et confiant dans l'avenir.

Au début du traitement, le médicament avait provoqué une grande somnolence, à tel point que le plus souvent, il fallait réveiller le malade à coups de poing. Dans la journée, son action se prolongeait encore, entraînant un certain degré de torpeur.

Cette période d'hypnose du début dura environ un mois, mais le besoin de sommeil ne disparut guère qu'après trois ou quatre mois.

13 Novembre 1920. — Le malade vient nous rendre compte à Bicêtre de son état pendant les derniers mois.

Jamais de crises convulsives diurnes.

Il ne présente plus que de rares accès nocturnes, dont sa femme seule s'aperçoit et qui ne lui laissent qu'une légère fatigue au réveil.

A signaler cependant 6 crises consécutives dans une même nuit (5 au 6 septembre), qui le fatiguèrent au point de l'obliger à quitter son travail

pendant six jours. Ce fut là sa seule interruption depuis qu'il a repris ses occupations et celles-ci le retiennent en général 9 h. $\frac{1}{2}$ par jour.

A signaler encore une absence dont on lui fit la remarque et une fugue constatée par un de ses camarades qui, voyageant avec lui dans un autobus, le vit sans raison en descendre et fut tout étonné de le retrouver au point terminus, où il arriva avec l'omnibus suivant, sans aucun souvenir de ce qu'il avait fait.

Appétit excellent, augmentation de poids, état psychique absolument normal, avec caractère gai et satisfaction manifeste de vivre comme tout le monde.

* * *

OBSERVATION. XII

(malade non hospitalisée).

Mlle G..., 26 ans.

Aucun antécédent.

Réaction de BORDER-WASSERMANN et tous les autres examens de laboratoire négatifs, au début de 1920.

Histoire de la malade :

A l'âge de 6 mois, convulsions très graves pendant trois jours. Considérée comme perdue. Hémiparésie infantile droite consécutive.

A 2 ans, nouvelles convulsions, de loin en loin, jusqu'à l'âge de 4 ans. Mal comitial définitivement installé à l'âge de 6 ans.

Soignée au KBr sans résultat.

A 12 ans, remise par le Dr RAYMOND au KBr accompagné de sulfate d'atropine. Les accès cessent complètement pendant trois ans, puis ils reparaissent et alors, ni le sulfate d'atropine, ni les autres traitements essayés ne donnent de résultats.

Le KBr étant mal supporté et provoquant beaucoup d'acné, on finit par cesser tout traitement et l'acné disparaît.

Depuis 1917, les crises motrices ont augmenté dans des proportions considérables.

Accès : 40 à 60 par mois, très caractéristiques : cri, perte de connaissance, chute, convulsions toniques et cloniques, morsure de la langue, émission involontaire d'urine.

Vertiges et absences.

De temps en temps (quatre à cinq fois depuis un an) accès délirants aigus, accès confusionnels violents avec excitation à caractère érotique et évoluant parfois jusqu'à la fureur épileptique. Durée : huit jours en moyenne.

Souvent épisode hallucinatoire de quelques minutes.

S'est bien instruite pendant les trois années de répit, consécutives au traitement du Dr RAYMOND.

Sait lire, écrire, compter, jouer du piano; fait des remarques très justes; s'occupe un peu; aime l'argent pour le compter.

Déchéance psychique très marquée : donne l'aspect d'une imbécile. Calme, apathique, non émotive.

Très mal réglée, surtout depuis deux ans : toujours beaucoup de retard.

Mise au traitement le 21 février 1920. Dose : 20 cgr. par jour en deux fois.

Jusqu'au 16 octobre, date du dernier examen, n'a présenté *aucun accès, aucun vertige, aucune absence (soit pendant huit mois environ)*, sous l'influence d'un traitement continu.

Au début, légère somnolence dans la journée et déjà, au bout de quinze

jours, la mémoire semble revenir : on remarque qu'elle se souvient de choses anciennes complètement oubliées.

28 Février. — Par suite d'une erreur dans l'administration du médicament (1) (60 cgr. depuis deux jours), la malade est très somnolente et ne peut pas bien se tenir sur ses jambes.

Examinée le 6 mars : salivation abondante, langue très saburrale, réflexes tendineux et pupillaires normaux, pouls petit, pression 16 au Potain.

Diminution des doses, mais l'erreur continuant, elle prend encore 40 cgr. par jour et reste dans un état de prostration profonde avec dysarthrie rendant la parole incompréhensible. Cet état se prolonge jusqu'au 13 mars.

13 Mars. — La malade est moins somnolente mais encore titubante et la langue reste sale, malgré une purgation. Réflexes normaux; pouls à 72, bien frappé; pression : mx. 13, mn. 8.

Les urines qui ont été analysées étaient normales et abondantes.

L'erreur constatée, la dose de 30 cgr. est reprise.

16 Mars. — A pu faire une promenade à pied.

17 Mars. — Menée chez le dentiste, agitation; celle-ci va en augmentant, la nuit est mauvaise et, le 18 mars, il faut quatre personnes pour la maintenir, la crise d'agitation atteignant une violence qui n'avait jamais été vue jusque-là : la malade mord, se mord elle-même, se découvre.

Remontée à 60 cgr.; bains prolongés.

19 Mars. — Calme relatif, avec tendance encore à l'agitation. 60 cgr. maintenus.

Reste huit jours très excitable, puis redevient douce et regrette ses actes.

1^{er} Avril. — Réflexes tendineux normaux; réflexes pupillaires paresseux; mydriase.

Vers le 10 avril, quelques heures de grande colère. Redescendue à 30 cgr., puis à 15 et 20 cgr.

18 Avril. — Mémoire toujours meilleure. Parle mieux. Reste un peu engourdie. Marche moins bien qu'avant le traitement.

Les dernières règles sont revenues à la date normale, mais ont été accompagnées d'une légère excitation pendant trois jours.

6 Mai. — Pas de nouveau trouble psychique. Somnolence disparue.

La malade travaille, tricote, joue aux cartes et à d'autres jeux, mais a une tendance à tricher. Un peu irritable.

Réflexes normaux. Marche plus facile. Pouls à 84. Langue meilleure.

10 juin. — Légère somnolence : dort dans la journée de 3 heures $\frac{1}{2}$ à 5 heures; on a grand mal à la réveiller.

20 juin. — Très longue crise d'excitation accompagnant les règles.

La dose de 15 cgr. prescrite depuis le 10 juin est portée à 20 cgr. pendant deux ou trois jours seulement, avec conseil de donner ces 5 cgr. supplémentaires pendant les prochaines règles.

17 juillet. — Grande amélioration à tous les points de vue.

Physionomie bien plus expressive. S'intéresse à tout ce qui l'entoure. Caractère aimable.

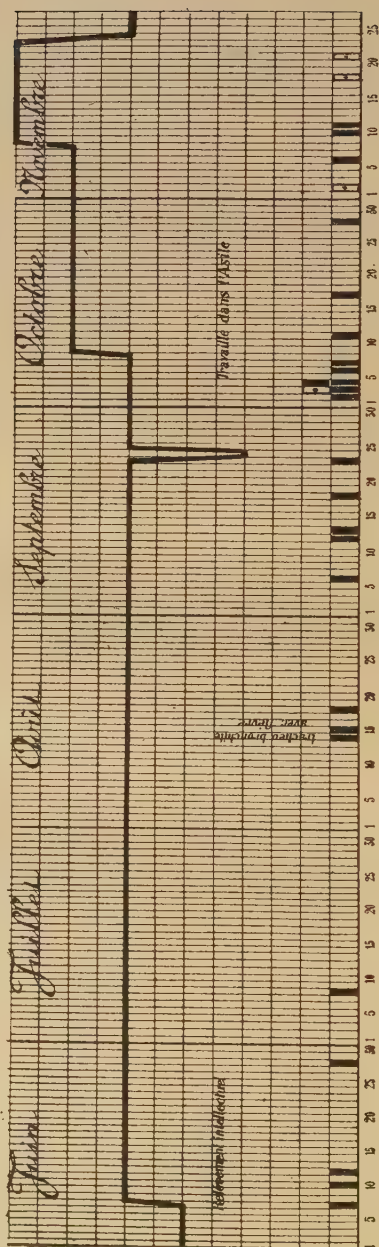
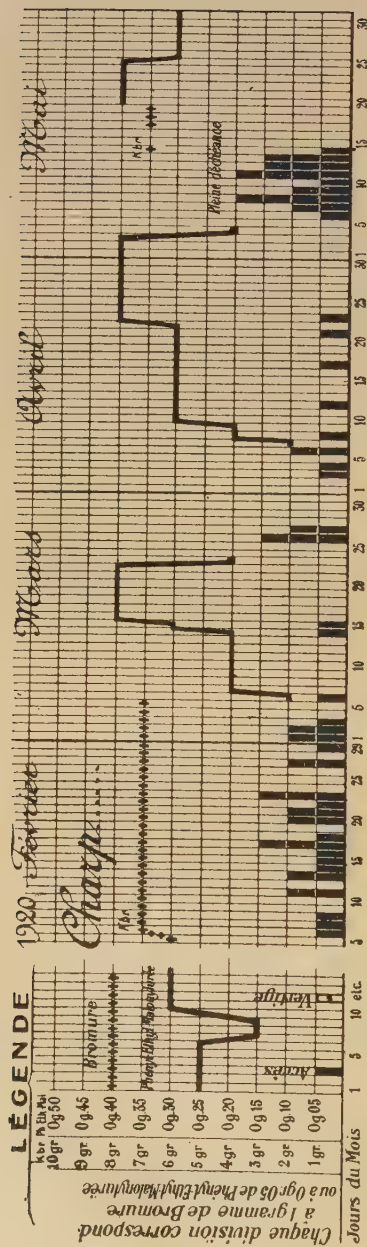
16 Octobre. — L'amélioration psychique s'est encore accentuée. La malade, très éveillée, a repris un travail sérieux : dictées, copies, calcul. Ecriture très améliorée. — La main droite paralysée est beaucoup plus active.

Au résumé : La Phényléthylmalonylurée a ramené les crises motrices de 40 à 60 par mois à zéro en huit mois. Pendant le traitement, une crise d'excitation d'une violence inouïe, suivie de deux autres atténuées.

(1) Dosages différents des comprimés allemands.

Observation XIII et Graphique.

(Voir p. suivantes).



Graphique de l'Observation XIII

OBSERVATION XIII

Charp..., 20 ans, employé des P. T. T.

Rien dans ses antécédents.

Très bon élève à l'école : obtient son certificat à 12 ans $\frac{1}{2}$.

Epileptique depuis l'âge de 12 ans, est rapidement forcé d'abandonner tout travail.

Son intelligence, qui était très marquée, au dire de la famille, diminue progressivement et il tombe rapidement dans une déchéance profonde.

En moyenne, 30 accès par mois, malgré le traitement bromuré.

La réaction de BORDET-WASSERMANN, pratiquée en 1913, est négative dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Mis au traitement le 6 mars 1920.

Les accès diminuent beaucoup, pour reparaitre quotidiennement et jusqu'à 4 par jour quand on arrête le traitement.

Remis définitivement au Gardénal le 20 mai 1920, alors qu'il était encore en pleine déchéance.

Observé pendant six mois, ne présente plus qu'une moyenne de 4 à 5 accès par mois.

Mais des doses élevées, soit 40 et même 50 et 60 cgr. semblent nécessaires pour obtenir un bon résultat. Elles sont d'ailleurs parfaitement tolérées.

De temps en temps, un vertige vient remplacer un accès, alors que le malade n'en avait pas auparavant.

Dès le mois de juin, le malade se lève, s'intéresse à ce qui se passe autour de lui, puis se met à travailler dans l'Etablissement.

S'il est transformé au point de vue psychique, il l'est tout autant au point de vue physique, ayant augmenté de 15 kg. depuis deux ans et demi et ayant surtout pris du poids dans les derniers mois.

16 Décembre. — Essai nouveau de KBr, sans Gardénal.

5 accès en 6 jours.

* * *

OBSERVATION XIV

Bru..., 22 ans.

A. H. — Père éthylique.

A. C. — Une sœur morte rachitique à 2 ans.

Une sœur morte à 6 mois de diarrhée.

Un frère mort deux jours après sa naissance.

Trois autres enfants vivants.

A. P. — Légère hémiplegie droite remarquée dès qu'il commence à marcher.

Epileptique depuis l'âge de 3 ans.

De 3 à 5 ans, vertiges prédominants. Après 5 ans, nombreux accès.

En moyenne, 10 à 20 accès par mois, malgré le traitement bromuré, et quelquefois jusqu'à 70 accès dans un mois.

Déchéance très prononcée. Lenteur d'idéation très caractérisée. Ne sait pas compter.

Hémiplegie droite avec raideur. Réflexes tendineux très exagérés des deux côtés.

Mis au traitement le 6 mars 1920.

Accès diminués de plus de la moitié pendant les périodes de traitement, mais ils reviennent nombreux dès que l'on supprime le médicament.

A noter l'influence des doses moyennement élevées, soit 30 cgr. : somnolence très profonde consécutive, inertie motrice complète, indifférence aux sollicitations extérieures ; ne mange plus, ne réagit pas quand on le pince violemment ; pupilles presque immobiles ; pouls faible : 54 pulsations par minute.

Retour à l'état habituel en abaissant la dose à 10 ou 15 cgr. et en prescrivant l'huile camphrée en injections.

Nouvelle période d'inertie en juin, avec 30 et 40 cgr. : faiblesse cardiaque.

Ensuite, après un abaissement momentané, le médicament est bien toléré à la dose précédente (période d'euphorie marquée).

Relèvement intellectuel net en juillet : se lève. Etat général très amélioré.

En août, retombe dans l'état antérieur. Reste couché.

Les avantages du médicament sur le KBr n'étant pas très marqués, on revient au Bromure : il semble que le psychisme et l'état général s'améliorent un peu, mais les accès sont beaucoup plus nombreux sans Gardénal.

* * *

OBSERVATION XV

Bag..., 25 ans.

Convulsions dans l'enfance.

Epileptique depuis l'âge de 5 ans.

Entré dans le service le 20 janvier 1920.

Présente 4 accès et 8 vertiges jusqu'au 6 mars, date à laquelle il est soumis au traitement.

N'a présenté ni accès ni vertige pendant dix-sept jours de Gardénal et sort sur sa demande.

Aucune nouvelle depuis, ce qui fait présumer que l'état du malade est toujours satisfaisant.

* * *

OBSERVATION XVI

Fouch..., 25 ans.

Antécédents : Développement tardif ; ne marchait pas à 3 ans. Chétif, très nerveux, querelleur. Incontinence d'urine nocturne pendant son enfance.

A l'âge de 7 ans, vertiges qui étaient suivis d'un sommeil d'un quart d'heure.

A 11 ans, apparition des crises convulsives. Les accès se multiplient au point de revenir quatre et cinq fois dans une même journée.

A 13 ans, modification du caractère : indifférence, tristesse.

La mémoire reste bonne, mais le malade ne se souvient pas d'événements récents.

Au début de 1920, déchéance rapide et très accentuée.

En moyenne, *une quinzaine d'accès par mois* avec le KBr.

Mis au traitement le 6 mars 1920.

Pendant les premiers jours, un peu d'agitation, d'irritabilité, avec faiblesse générale et anarthrie.

Ne présente plus que 4 à 5 accès par mois.

Grosse amélioration psychique, vers le début d'août, correspondant à une recrudescence des crises convulsives, malgré les doses élevées du médicament (jusqu'à 60 cgr.).

Les comprimés paraissant mal absorbés, on les écrase avant de les donner au malade. Résultat : deux accès seulement en un mois.

Du 9 Novembre au 9 Décembre. — Dose : 60 cgr. Aucun effet nocif. 10 Décembre. — Réduction à 50 cgr. en raison de l'abrutissement du malade.

* * *

OBSERVATION XVII

(Epilepsie traumatique).

Pic..., 23 ans, garçon boucher.

Convulsions de 1 an à 4 ans.

Bon travail à l'école.

Epilepsie traumatique depuis l'âge de 16 ans, à la suite d'une chute de bicyclette. Il crachait le sang quand on le releva et dut se soigner pendant six mois au Sanatorium d'Angicourt. Troubles nerveux consécutifs.

Premier accès un an après l'accident ; second accès un mois plus tard ; puis les crises convulsives deviennent plus fréquentes. Parfois, plusieurs surviennent dans une même journée. Elles sont nettement caractérisées, mais sans aura, durent deux à trois minutes et sont suivies de dépression et d'hébétéude pendant une heure.

Soigné six mois à Beaujon pour épilepsie.

Entré à Bicêtre en 1915.

15 à 20 accès par mois, malgré le traitement bromuré qui, même à la fin, paraît augmenter leur fréquence.

Quelques vertiges.

Grande déchéance psychique avec ralentissement très marqué. Caractère doux et affectivité conservée.

Mis au traitement le 6 mars 1920.

Le tableau ci-dessous montre que, pendant une période de quatre mois, les accès étaient évités dans une proportion de 4/5 pendant les jours où le malade recevait la Phényléthylmalonylurée.

Résumé comparatif, sur un même malade de diverses médications et de l'absence, de traitement, au point de vue du nombre des crises.

					En 120 jours	
Vernaval	Kbr	Ph. Eth. Mal. urée	Kbr	Ph. Eth. Mal. urée	Ph. Eth. Mal. urée	44 crises ou vertiges ○
0.60	4gr.	0.10 à 0.20	4gr.	0.10 à 0.30	0.50 à 0.60	dont 8 seulement pendant
						61 jours de traitement à la
						Phényl-Ethyl Malonylurée
①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
5 Février 1920	6 Mars	7 Avril	5 Mai	20 Mai		

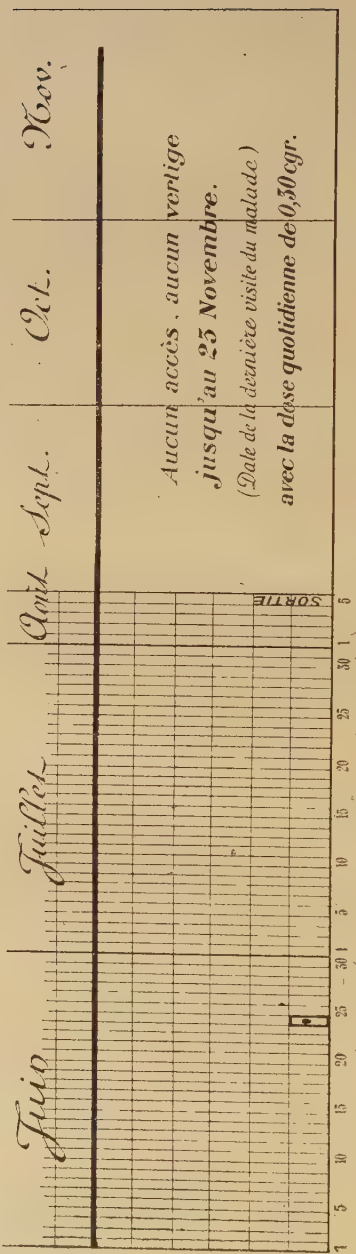
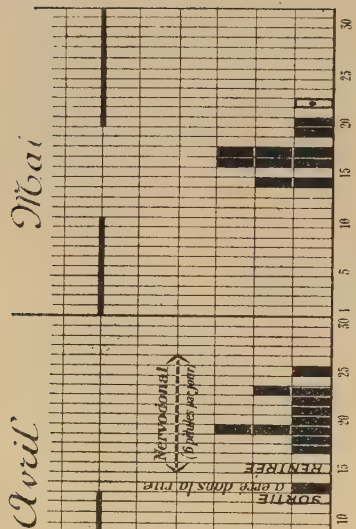
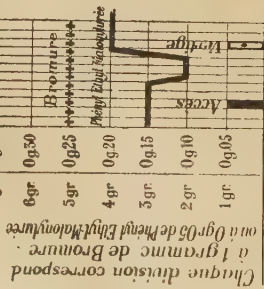
Dans les mois qui suivirent, le médicament fut donné sans interruption.

Les accès revenant, quoique moins nombreux que jadis, à partir du 19 octobre, on donna les comprimés écrasés : aucun accès jusqu'au 26 novembre.

A signaler vers la fin d'avril, pendant une période de traitement,

LÉGENDE

Mois
1920



Graphique de l'Observation XVIII

une grande excitation chez le malade, avec propos incohérents et idées délirantes. Cet état dura deux jours et fut suivi d'une somnolence persistante et d'une grande lenteur de la parole.

Nouvelles périodes d'excitation à la fin de juin et du 17 au 20 août.

Malgré cela, une grande amélioration est survenue en juillet au point de vue psychique et s'est maintenue.

Le malade a repris 24 kg. en trois ans, mais a surtout augmenté de poids dans les derniers mois.

* * *

OBSERVATION XVIII

Corb., 34 ans, tapissier.

A. H. — Très chargés : spécificité. Reste seul avec une demi-sœur, au lieu de sept enfants qu'ils devraient être.

A. P. — Né avant terme (7 mois). Méningite à 5 ans. Otite moyenne avec diminution de l'ouïe.

A 17 ans, considéré comme normal. Boit pendant le service militaire. Epileptique depuis l'âge de 27 ans.

Les accès, qui ont débuté sans raison apparente, dix à douze jours après son mariage, se répètent fréquemment.

Entré à plusieurs reprises dans le service depuis 1912.

Accès fréquents, 25 par mois en moyenne.

Troubles psychiques graves, fugues, impulsivité violente et dangereuse (l'agressivité et l'insolence se manifestent à l'occasion des réprimandes).

Nécessité de le transférer dans le service des aliénés difficiles, où il est resté pendant trois ans, chez M. COLLIN.

En 1918, entre à Sainte-Anne comme volontaire, désirant guérir complètement.

Traité par le KBr, même à fortes doses, sans résultat appréciable.

Revient à Bicêtre.

Mis au traitement le 15 mars 1920.

Suppression immédiate des accès.

Sort sur sa demande le 12 avril et cesse tout traitement. Rentre trois jours plus tard, avec une recrudescence de crises convulsives.

Remis au Gardénal le 1^{er} mai. Dose : 30 cgr.

N'a plus un seul accès, sauf pendant une période où il a fallu interrompre le traitement par manque de médicament.

Très amélioré psychiquement.

Sort définitivement le 5 août, n'ayant eu que 2 vertiges en deux mois et demi.

11 Novembre. — Nous écrivons que sa santé reste excellente et qu'il n'a pas vu revenir ses accès.

23 Novembre. — Le malade vient nous voir.

Les vertiges ont disparu comme les accès.

Le travail, repris depuis plusieurs mois, se fait régulièrement, sans fatigue.

Caractère égal, sommeil tranquille. Etat général excellent.

Depuis sa sortie, dose quotidienne : 30 cgr.

* * *

OBSERVATION XIX

(Malade non hospitalisé).

Mar..., 19 ans.

A. H. — Père éthylique.

Mère : crises nerveuses.

Pas d'antécédents personnels.

Instruit, assez intelligent.

Aurait eu avant l'âge de 12 ans des absences fréquentes, presque quotidiennes, avec contractures du membre supérieur.

Epilepsie constatée à l'âge de 12 ans.

En 1913, a pendant huit jours des crises presque subintrantes, suivies de délire et d'hallucinations.

En 1916, après une période de seize heures de catatonie, fait une grande crise d'agitation avec délire et hallucinations pendant six heures. Cette crise est suivie de douze heures de sommeil, mais au réveil, le malade reste quelque temps sans reprendre connaissance.

Le traitement institué, dès les premiers accès constatés, avait ramené ceux-ci à un tous les deux ou trois mois et avait supprimé les vertiges, si bien que le Bromure fut abandonné en 1918. Alors surviennent de nouveaux accès d'une violence exceptionnelle.

En septembre 1919, les accès reviennent nombreux. Action assez favorable du KBr malgré lequel on note :

8 à 10 accès par mois et 4 à 5 vertiges en moyenne.

Au surplus, il présente des états confusionnels et une déchéance psychique qui s'aggrave rapidement, surtout depuis un an.

Les accès sont facilement arrêtés, quand ils se produisent, par l'application de nitrite d'amyle.

Mis au traitement le 16 mars 1920.

Très grande amélioration à tous les points de vue.

N'a plus que 1, 2 ou 3 accès par mois.

L'état physique et l'état psychique sont transformés.

Après une courte période d'agitation confusionnelle, accompagnée d'épistaxis au début du traitement, puis d'oscillations entre la dépression et l'excitation, il redevient tout à fait calme et normal, dès le début d'avril.

Il commence à s'intéresser de nouveau, comme autrefois, à ce qui l'entoure et sa mémoire revient peu à peu d'une façon surprenante : il se souvient de choses qu'il semblait avoir oubliées depuis plusieurs années.

18 Juillet. — **Suppression du médicament** : 3 accès dans la journée et hébétude de 4 à 5 jours.

22 Juillet. — On rend au malade 15, puis 20 cgr. de Phényléthylmalonylurée. Malgré cela, nouvelle période d'hébétude et d'anxiété pendant la première moitié du mois d'août ; état ébrieux. Puis retour à l'état normal coïncidant avec des changements dans les doses du médicament.

En Septembre : 8 accès.

En octobre : 5 accès. Obtusion consécutive et embarras de la parole. Bradypsychie. Inertie mentale et physique.

Du 13 Novembre au 21 Décembre. Dose : 20 cgr. en deux fois.

Une seule crise pendant cette période, mais le malade a subi en même temps un traitement au bioiodure de mercure à la suite d'une rhinite spécifique diagnostiquée.

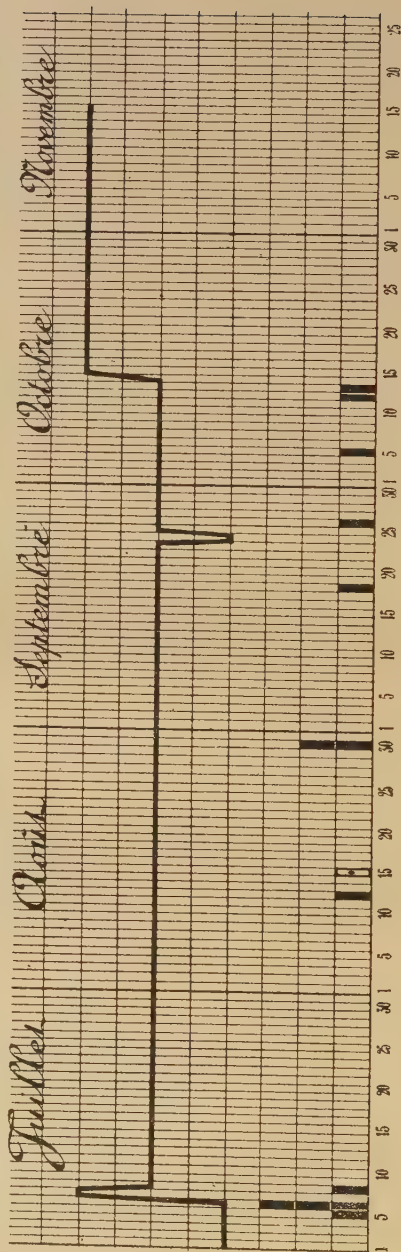
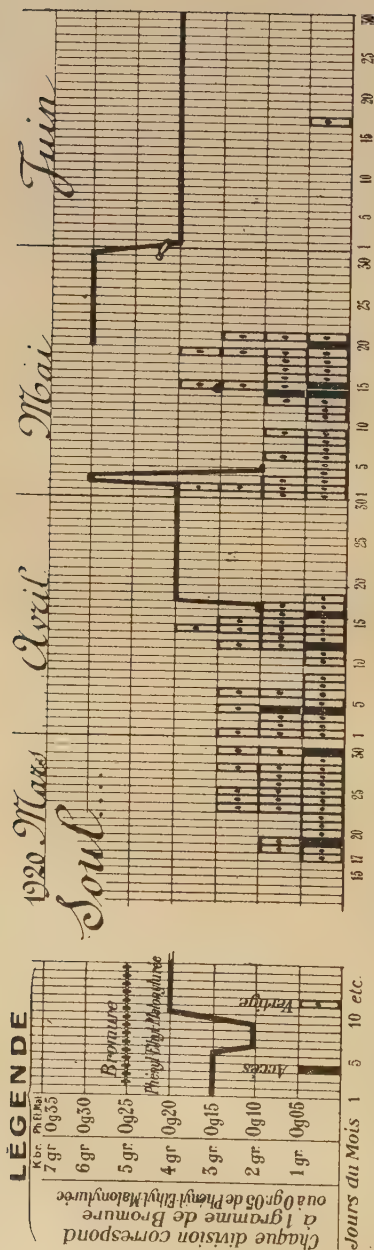
Bon état. Pas de somnolence. Redevient ce qu'il était auparavant.

* * *

Observation XX et Graphique

(Voir p. suivantes).

225/102.



Graphique de l'Observation XX

OBSERVATION XX

Soul., 24 ans.

Aucun antécédent.

Apprenait bien à l'école et avait une excellente mémoire.

Epileptique depuis l'âge de 18 ans.

Accès nocturnes au début, se reproduisant toutes les deux ou trois semaines.

Mobilisé en 1915 et réformé six mois plus tard pour épilepsie.

Plusieurs séjours à la Pitié et à Bicêtre.

A présenté à diverses reprises des troubles psychiques : états confusionnels avec idées délirantes mystiques et crises d'agitation violentes.

22 Décembre 1917. — Réaction de BORDET-WASSERMANN négative.

En mars 1918, ramené à Bicêtre : très amaigri, facies pâle, yeux cernés. Il ne répond pas aux questions qu'on lui pose. Caractère devenu sombre et renfermé.

Traitement au KBr : 5 à 10 accès par mois, 30 à 40 vertiges en moyenne.

Mis au traitement (pendant dix-huit jours), le 17 avril.

Les accès disparaissent ainsi que les vertiges, mais ceux-ci reviennent avant la fin du traitement.

Remis au Gardénal le 20 mai. Dose : 30 cgr., pour redescendre ensuite à 20 cgr., puis remonter plus tard à 30 et 40 cgr.

N'a présenté que 2 vertiges pendant cinq mois et demi de traitement.

En moyenne, 3 accès par mois.

Très grande amélioration psychique. A repris 8 kg. en trois ans, mais a surtout engraisé dans les derniers temps.

Médicament bien toléré à la dose de 40 cgr.

22 Novembre. — Diminution du traitement, puis suppression le lendemain pour une période d'essai.

Les vertiges, qui étaient le symptôme dominant, ne reparaissent pas ; en revanche, 2 accès jusqu'au 1^{er} décembre.

Nota : La période de demi-succès entre les mois d'Août et d'Octobre s'explique par le fait des comprimés peu dissociables qu'avait le malade, car dans la suite leur mise au point entraîne la disparition complète des accès.

* * *

OBSERVATION XXI

Kiss..., 19 ans.

A. H. — Ethylisme chez le père.

Crises convulsives chez la mère entre 12 et 20 ans.

A. P. — Convulsions à l'âge de 16 mois, puis évolution normale. Opéré de végétations adénoïdes à l'âge de 8 ans.

Très intelligent, studieux, doué d'une bonne mémoire, obtient son certificat à 12 ans.

Epileptique depuis l'âge de 14 ans.

Vers l'âge de 16 ans, crises violentes avec état onirique. Ne travaille plus. Devient sombre, préoccupé, apathique. Affectivité conservée.

Etats confusionnels fréquents consécutifs aux accès.

A Bicêtre, nombreux accès et vertiges : 27 pendant le mois qui a précédé le traitement. Ils sont typiques et très violents, survenant en série et suivis d'une période de confusion complète avec agitation, bientôt remplacée par une torpeur marquée, sans réaction aux sollicitations.

Grande déchéance : le malade est surtout très ralenti mais orienté, avec conscience très atténuée de son état.

Mis au traitement le 22 mai 1920. Continuation régulière aux doses de 30 ou 40 cgr.

4 à 5 accès par mois (comme avec le Bromure).

Suppression des vertiges.

Etat psychique très rapidement amélioré et transformé au point que, quinze jours après le début du traitement, après une phase de somnolence très accentuée et progressivement dissipée, la mère nous dit spontanément : « je suis très heureuse, il y a six ou sept ans que je ne l'ai pas vu aussi bien. »

Augmente de 3 kg. en six mois.

Octobre 1920. — Toujours en bon état. Dort quatorze heures par nuit. Pas de somnolence pendant le jour. Légère euphorie. Colères plus rares. Parle mieux et écrit plus facilement.

A quitté le service.

2 Novembre. — Ramené par sa mère.

N'a eu que 2 accès depuis un mois avec 30 cgr. de Gardénal par jour, mais a erré pendant trois jours au Mans et s'est précipité d'un pont sans se faire d'autre blessure qu'une entorse du pied.

Admis de nouveau dans le service.

3 Novembre. — Dose : 40 cgr.

12 Novembre. — Un accès et violente agitation.

Agitation très vive pendant une semaine, depuis que la dose quotidienne a été portée à 60 cgr.

22 Novembre. — Réduction de la dose à 30 cgr : l'agitation disparaît, mais les accès redeviennent nombreux et l'on s'aperçoit que le malade dissimule la plupart de ses comprimés au lieu de les prendre, ce qu'il avait sans doute souvent fait antérieurement.

15 Observations

recueillies par nous dans le service de Mr. Gaston MAILLARD

(Hospice de Bicêtre).

OBSERVATION XXII

(*Epilepsie traumatique*).

Hém..., 22 ans, employé.

Aucun antécédent.

En septembre 1918, fut enterré par un obus. Commotion violente. Dégagé au bout de plusieurs heures, alors qu'on le croyait mort, la tête enfoncée dans son casque, au point qu'il fut très difficile d'enlever celui-ci.

Quinze jours plus tard, absence de quelques secondes, suivie de sommeil. Le lendemain, nouvelle absence.

Premier accès en décembre 1918. Réformé en octobre 1919.

Plusieurs accès par mois. Une fugue nettement caractérisée. Nombreuses absences et équivalents psychiques, au cours desquels le malade accomplit des actes assez compliqués (a pu résoudre un problème d'arithmétique).

Soigné sans succès par le KBr.

Entré à Bicêtre le 14 mai 1920, en sort sur sa demande le 4 juin, malgré un accès la veille encore.

Commence chez lui le traitement au Gardénal (début de juin).

Doses quotidiennes : 15 cgr. pendant quinze jours, puis 20 cgr.

Le début du traitement fut marqué par une période d'adaptation de quinze jours, avec somnolence très prononcée.

Revu successivement quatre fois du 4 juin au 13 novembre.

Accès : cessation immédiate et complète (quelquefois 6 dans une même journée auparavant). Une crise le 20 septembre, due au manque de médicament pendant six jours.

Vertiges : quelques-uns subsistent, mais jamais au cours de ses occupations, qui ont pu être reprises régulièrement, alors qu'avant la nouvelle médication, tout travail était devenu impossible.

Absences : 5 ou 6 par mois (au lieu de 15).

Etat psychique entièrement satisfaisant dès la fin de juin.

Bon état général avec augmentation de poids de 5 à 6 kg.

A signaler cependant une légère constipation facile à combattre; une éruption acnéiforme à la fin de l'été et quelques furoncles du cou.

* * *

OBSERVATION XXIII

Fill..., 20 ans.

Epileptique depuis la première enfance consécutivement à des convulsions.

Epilepsie et myxœdème avec déchéance complète.

A Bicêtre depuis mars 1918.

10 à 12 accès par mois, et 1 à 2 vertiges, malgré le KBr.

Mis au Gardénal le 9 juin 1920. Dose : 20 à 30 cgr.

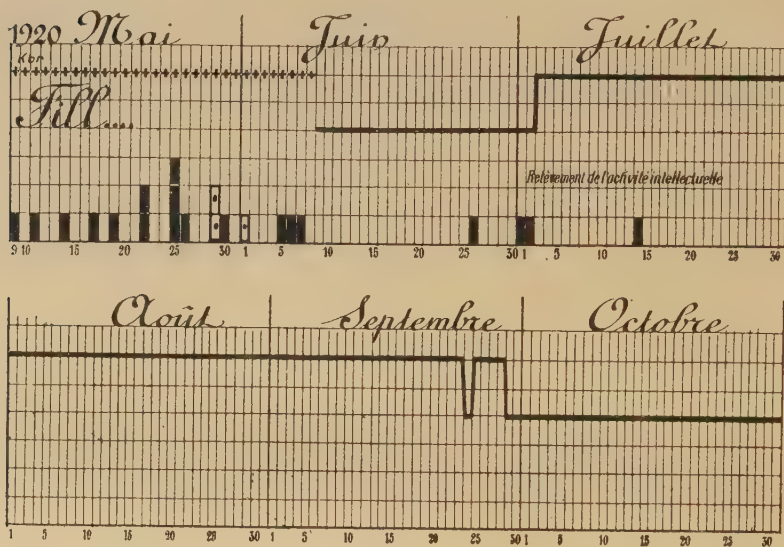
4 accès jusqu'au 15 juillet.

Aucun accès et aucun vertige du 15 juillet au 6 décembre, soit pendant quatre mois et demi.

Etat physique bon : a augmenté de 10 à 12 kg. depuis deux ans.

Etat psychique non modifié.

N'a jamais présenté ni somnolence, ni excitation, sous l'influence du traitement.



Accès : rectangle noir.

Vertige : rectangle ponctué au centre.

Phényléthylmalonylurée : trait gras (1 division verticale = 0 gr. 05).

Bromure de potassium : croix (1 division verticale = 1 gr.).

* * *

OBSERVATION XXIV

Bert..., 20 ans.

Antécédents bacillaires, éthyliques et épileptiques du côté paternel.

Convulsions dans l'enfance. Tuberculose osseuse depuis l'âge de 18 mois.

Ne commence à marcher qu'à 7 ans.

Epileptique depuis cet âge.

Accès bien caractérisés, fréquents jusqu'à l'âge de 16 ans, souvent plusieurs par jour.

Depuis quatre ans, le KBr et le régime déchloruré diminuent le nombre des crises et leur violence.

Entré à Bicêtre le 4 mai 1919.

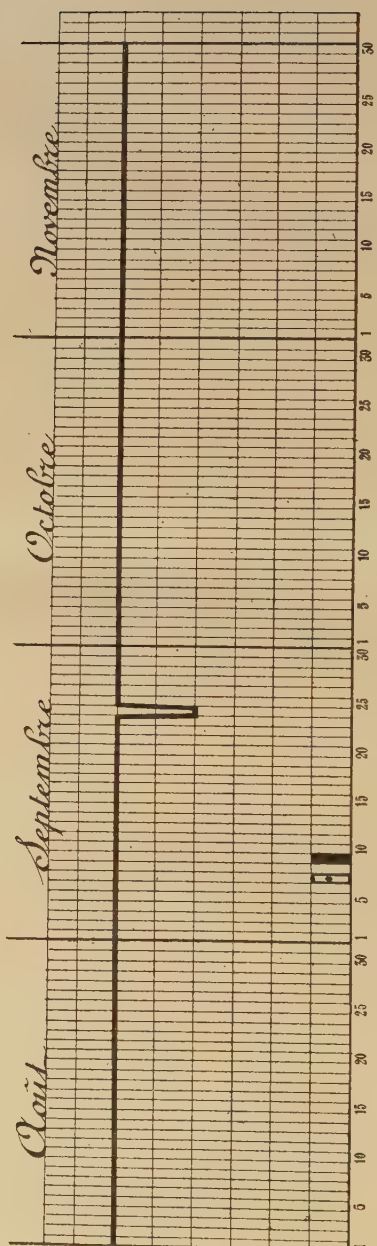
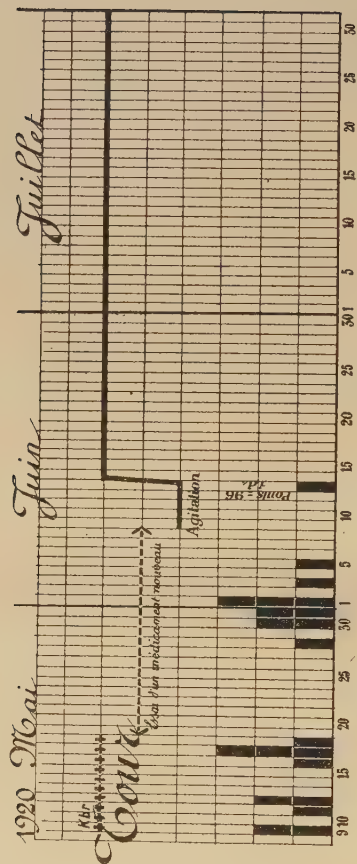
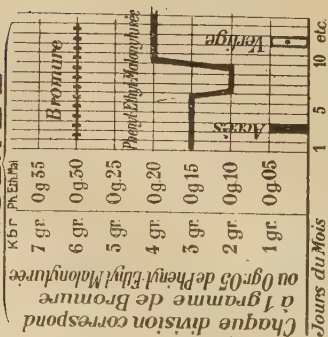
Grands accès francs et complets.

Petits accès de deux à trois minutes, sans phase tonique ; reprise de connaissance immédiate.

Observation XXV et Graphique.

(Voir p. suivantes).

LÉGENDE



Graphique de l'Observation XXV.

Caractère doux et régulier. Débilité mentale.

Réaction de BORDET WASSERMANN négative le 10 décembre 1919.

8 à 15 accès par mois et 5 à 6 vertiges malgré le KBr.

Mis au Gardénal le 9 juin 1920.

Du 9 juin au 11 juillet. — Dose : 20 ou 30 cgr., 1 accès, 1 vertige.

Du 11 juillet au 25 juillet. — Sorti sans traitement, 15 accès.

Du 26 juillet au 26 Août. — Dose : 20 ou 30 cgr., 0 accès, 1 vertige.

Du 26 Août au 26 Sept. — Dose : 30 ou 40 cgr., 4 accès, 5 vertiges.

Du 26 Sept. au 26 Oct. — Dose : 30 ou 40 cgr., 2 accès, 0 vertige.

Du 26 Oct. au 6 Décembre. — Dose : 30 ou 40 cgr., 0 accès, 0 vertige.

L'amélioration semble s'accroître d'autant mieux que les comprimés sont donnés broyés.

Etat psychique bon. Le malade a repris de l'appétit et a augmenté de 5 kg. en dix-huit mois (surtout dans les derniers temps).

* * *

OBSERVATION XXV

Tour..., 32 ans, employé de commerce.

Entré à Bicêtre en 1912.

Crises motrices enregistrées depuis 1913.

En moyenne, 8 à 10 accès par mois (jusqu'à 16) et 1 à 2 vertiges, malgré le KBr.

Déchéance physique et intellectuelle prononcées. Etats confusionnels fréquents.

Mis au Gardénal le 9 juin 1920.

2 accès et 1 vertige en six mois. Dose : 30 cgr.

Agitation au début du traitement. Excitation violente avec poulx à 96 les quatrième et cinquième jours.

Quinze jours plus tard, l'intelligence se relève, le caractère se modifie. Euphorie.

Appétit bon. Etat général bon.

L'amélioration psychique s'accroît les mois suivants. Le malade se lève, transformé, et travaille dans l'hospice.

* * *

OBSERVATION XXVI

Zimm..., 19 ans.

Débilité mentale et impulsions violentes.

13 à 14 accès par mois, mais parfois 52 et davantage.

Les périodes de recrudescence semblent revenir tous les trois ou quatre mois et on ne note des vertiges qu'à ces moments-là.

Action modérée du KBr.

A Bicêtre depuis 1916.

Mis au Gardénal le 9 juin 1920.

22 accès seulement en six mois et demi (au lieu de 60, 75 ou beaucoup plus).

Aucun vertige.

Un seul accès de colère (irritabilité constante auparavant).

Etat psychique peu modifié.

Le médicament paraît donner toute son efficacité à la dose de 20 cgr. par jour. Il n'y a aucun bénéfice à l'augmenter chez lui.

A noter de l'agitation avec pouls à 100 pendant les premiers jours du traitement.

* * *

OBSERVATION XXVII

Val..., 33 ans, journalier.

A Bicêtre depuis 1915.

12 à 13 accès par mois et jusqu'à 25. Quelques vertiges.

Etats confusionnels fréquents. Pas d'agitation. Grand ralentissement psychique.

Le KBr arrêté les vertiges mais reste sans action sur les accès.

Les traitements les plus divers sont essayés sans aucun résultat.

Mis au Gardénal le 9 juin.

Phase d'excitation longue, au début du traitement.

Accès diminués de moitié, puis entièrement supprimés en faisant croquer les comprimés.

Très grande amélioration psychique. Réponses rapides et nettes aux questions posées, quinze jours à trois semaines après le début du traitement.

Très bon appétit et augmentation de poids.

Doses initiales : 40 à 50 cgr.

Du 10 Novembre au 10 Décembre. — Dose : 60 cgr., puis ensuite 70 et même 80 sans que le malade paraisse s'en apercevoir.

* * *

OBSERVATION XXVIII

Gow..., 39 ans, mécanicien.

Epileptique depuis l'âge de 21 ans. Cesse tout travail.

Accès périodiques en série, suivis d'hébétude pendant cinq à six jours, puis de périodes d'excitation avec impulsions violentes.

Exhibitionnisme dans les jardins publics.

Caractère épileptique bien marqué: irritable, susceptible, orgueilleux, mythomane.

Dysarthrie légère.

Interné en 1917 pour crises épileptiques avec affaiblissement psychique.

Entré le 20 mai 1917 à Bicêtre.

Les idées de grandeur jointes au tremblement des lèvres et des mains, ainsi qu'un certain degré de désorientation, conduisent à pratiquer une ponction lombaire : pas d'hypertension ; liquide clair avec un peu de sang ; pas de lymphocytose.

Réaction de BORDET-WASSERMANN négative dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien.

Au début de juin, devant les états confusionnels et l'agitation violente, l'isolement s'impose.

Marche vers la déchéance.

Mis au Gardénal le 13 juin.

1 à 2 accès par mois (en avait eu 11 en 24 jours avant le Gardénal).

La dose initiale de 30 cgr. a dû être abaissée, donnant une somnolence

Dernier examen le 13 octobre : très bon état.



Phényléthylmalonylurée : trait gras (1 division verticale = 0 gr. 05).

✱

(Epilepsie traumatique).

Très amélioré psychiquement et physiquement.

• * *

OBSERVATION XXX

Etat psychique assez bon malgré la perte de la mémoire. Légère irritabilité.

Mis au Gardénal le 31 août 1920.

Cessation immédiate des accès. Dose nécessaire : 30 cgr. (un seul accès en trois mois quand on diminue la dose).

Très amélioré physiquement : augmentation de 3 kg.

Sort sur sa demande le 31 octobre.

* * *

OBSERVATION XXXI

Dev..., 32 ans.

Très sportif : coureur à pied.

Fièvre muqueuse dans l'enfance.

Ecolage normal : a son certificat.

Epileptique depuis l'âge de 17 ans.

Aurait présenté son premier accès, deux minutes après avoir assisté à une crise d'épilepsie. Les accès se rapprochent rapidement et deviennent plus violents.

A 19 ans, reste onze mois sans accès.

Réapparition de ceux-ci tous les trois jours : 3 accès à court intervalle (la nuit en général), puis rémission de trois jours.

L'accès est net, marqué par un cri initial : chute brusque avec blessures fréquentes ; période tonique suivie d'une courte phase clonique ; morsure de la langue ; stertor rare ; pas de mictions involontaires ; hébétude consécutive. Amnésie complète de ce qui s'est passé.

Quelques vertiges.

Caractère modifié : irritabilité, perte de la mémoire.

Confusion mentale après les fortes crises.

Entré à Bicêtre le 4 octobre 1920.

Depuis un an, augmentation de la violence des accès ; impulsions dangereuses ; hallucinations visuelles.

Dans le service : 6 accès en quinze jours, sans traitement.

Moyenne habituelle : 30 accès par mois.

Mis au Gardénal le 18 octobre 1920.

Dose : 30 cgr., puis 50 cgr., au bout de deux jours.

Un accès en un mois de traitement.

Euphorie marquée. Excellent sommeil sans cauchemars.

Son père demande sa sortie, étonné des résultats obtenus : jamais le malade n'a été aussi gai ; il a engraisé (4 kg. en un mois) et au point de vue psychique est presque normal.

Le médecin traitant, tenu au courant, ne peut croire à une semblable amélioration.

Le malade pouvant continuer à se soigner à la campagne, sort le 16 novembre.

Prescription : 40 cgr. de Gardénal par jour.

30 Novembre. — Revu en très bon état. Travaille à la terre. Est très heureux et étonné des effets du traitement.

Prescription : 30 cgr.

* * *

OBSERVATION XXXII

Fouc..., 30 ans, pilote marinier.

A. H. — Tante maternelle internée.

A. P. — Convulsions à 7 ans. A la même époque, a eu une maladie grave, indéterminée, dont il faillit mourir.

Bon élève à l'école.

Epileptique depuis l'âge de 20 ans.

Accès fréquents et typiques dès le début : 7 à 8 par jour.

Mis à un régime spécial et déchloruré, les crises motrices, sans diminuer de fréquence, ont cependant changé de caractère. Apparition de vertiges et d'équivalents divers. Perte de la mémoire.

Actuellement, Fouc... est un comitial invétéré.

Aux accès et aux vertiges se joignent des épisodes délirants, à caractère souvent érotique. Tentatives de viol : frappe ses victimes. Irritabilité, colères vives.

Obnubilation consécutive aux accès.

A son entrée à Bicêtre (2 septembre 1920), grande confusion mentale.

1^{er} Octobre. — Encore désorienté. Réclame un régime et sa sortie avec insistance, ne sachant pas exactement où il se trouve, et depuis quand il n'est plus chez lui.

Légère inégalité pupillaire.

Du 18 septembre au 18 octobre, aucun traitement.

3 accès et 4 vertiges.

Mis au Gardénal le 18 octobre.

Aucun accès et aucun vertige jusqu'au 10 Décembre (dernière date d'examen).

Dose : 30 cgr., montée à 50 cgr. au bout de deux jours.

Somnolence très prononcée. Etat ébrioux.

Entre les périodes de sommeil, le malade se tient difficilement debout ; sa marche est titubante. Facies rouge, pommettes légèrement cyanosées, œil luisant. Se plaint de céphalée. La parole est pâteuse, traînante, avec légère dysarthrie et volubilité du langage. Quelques idées de persécution, mais coordination des idées.

Puis, agitation surajoutée qui augmente encore en montant la dose à 60 cgr.

Depuis le 15 novembre, remis à 30 cgr. : l'excitation disparaît, mais l'état ébrioux persiste.

* * *

OBSERVATION XXXIII

(*Epilepsie traumatique*).

Rauss..., 30 ans, peintre en bâtiments.

Convulsions dans l'enfance.

Chute d'une hauteur de 4 m. 50 à 15 ans : blessé à la tête et au pied.

Epileptique depuis l'âge de 18 ans.

Les vertiges constituent la première manifestation.

Les accès ne surviennent qu'à l'âge de 21 ans.

Albuminurie en 1917.

1 à 2 accès par mois et 5 à 12 vertiges avec le KBr (3 à 4 accès par mois, sans traitement).

Mis à la Phényléthylmalonylurée.

Résultat moyen, sans modification du psychisme, déjà très mauvais dans l'enfance.

Le caractère sombre et inquiet est remplacé par une euphorie marquée.

* * *

OBSERVATION XXXIV

Zett..., 49 ans, clown.

Convulsions dans l'enfance.

Epileptique depuis l'âge de 8 ans.

N'a jamais pu s'instruire. Très ralenti.

Les accès, peu fréquents, se rapprochent depuis 1908.

Actuellement, 4 à 5 accès *par mois* en moyenne.

Caractère doux et calme; aime la solitude.

Les divers traitements essayés sont demeurés sans action.

Mis au Gardénal : accès très espacés.

Dose : 30 cgr. par jour.

Le médicament a surtout une heureuse influence sur l'état général, augmentant l'appétit et le poids.

Etat psychique peu modifié.

* * *

OBSERVATION XXXV

Le Meit..., 42 ans, aiguilleur.

Aucun antécédent.

Epileptique depuis l'âge de 40 ans.

Les crises motrices se produisent toujours pendant le sommeil et jamais au cours de son travail. Elles lui ont ainsi permis de conserver son métier d'aiguilleur, sans causer d'accident de chemin de fer, survenant de jour ou de nuit selon que son service le retienne de nuit ou de jour.

Soigné pour une crise d'urémie en 1919.

En moyenne 12 accès *par mois*.

A plusieurs reprises depuis mars 1919, hallucinations visuelles et auditives, accompagnées d'une grande agitation. Impulsions violentes. Délire onirique.

Réaction de BORDET-WASSERMANN négative en avril 1919.

Le KBr a une assez bonne action sur les accès, qu'il remplace souvent par des vertiges.

Mis au Gardénal le 25 août. Dose : 30 cgr.

Seulement 3 accès et 1 vertige en trois mois.

Ne présente plus d'états confusionnels. Presque normal au point de vue psychique. Très bon état général.

A signaler de la somnolence au début du traitement.

* * *

OBSERVATION XXXVI

(Epilepsie et Hystérie).

Bäum..., 29 ans $\frac{1}{2}$.

Aucun antécédent héréditaire.

Epileptique depuis l'âge de 14 ans.

Chutes fréquentes au début (souvent trois par jour); s'est parfois blessé en tombant. Morsure de la langue rare. Emission d'urine plus fréquente.

Entré le 22 avril 1920 à Bicêtre.

Interrogatoire difficile; confusion mentale.

Le malade prétend avoir été réformé en 1898, ce qui est manifestement impossible vu son âge. Mal orienté dans le temps.

Ne se rend qu'imparfaitement compte de son état.

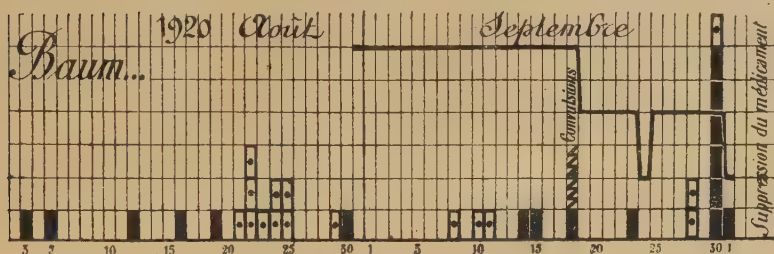
Bon état physique. Affectivité conservée.

Caractère plutôt triste et doux.

Mis au traitement le 31 août 1920.

Dose oscillant entre 10 et 30 cgr.

Insuccès du traitement dans les formes hystériques.



Accès : rectangle noir.

Vertige : rectangle ponctué au centre.

Phényléthylmalonylurée : trait gras (1 division verticale = 0 gr. 05).

Les accès et les vertiges ne sont pas diminués, mais la nature des crises est nettement hystérique.

18 Septembre. — Description d'une crise : cri initial et chute brusque; convulsions violentes; pousse des cris stridents et se roule par terre; rougeur de la face; ronflement.

Les convulsions se reproduisent toutes les demi-heures pendant plusieurs heures : on en constate 15 ou 16. Puis elles cessent et font place à une hébété considérable, qui dure encore le lendemain une partie de la journée.

Suppression du traitement le 1^{er} octobre.

* * *

OBSERVATION XXXVII

(Recueillie à la consultation de Mr MAILLARD).

(Epilepsie Bravais-Jacksonienne).

Sagn..., 19 ans.

Aucun antécédent héréditaire.

Convulsions à l'âge de 14 mois, revenant tous les trois mois sous la forme de mouvements convulsifs à droite, qui ont continué jusqu'à maintenant sans interruption.

Hémiplégie droite consécutive à une forte convulsion.

Jusqu'à l'âge de 12 ans, sensations cœnesthéniques désagréables.

Les crises sont actuellement caractérisées à leur début par des mouvements convulsifs à droite : ceux-ci commencent à la face puis s'étendent

au bras, plus rarement à la jambe. Pas de chute; le malade a le temps d'appeler et souvent de s'asseoir; il ne s'est jamais blessé. Perte de connaissance inconstante; miction involontaire rare; souvenir très vague après la crise.

Accès mensuels.

Vertiges fréquents, plusieurs fois par jour, avec ou sans perte de connaissance.

Migraines fréquentes, sans localisation spéciale. Pas d'équivalents psychiques. Caractère doux; arriération. Le malade a une grande facilité pour l'arithmétique, s'intéresse à la musique, a le sens de l'harmonie.

A l'examen, pupille gauche un peu dilatée. Réactions normales à la lumière et à la convergence.

Malade gaucher, avec légère hémiatrophie droite et hémithétose du même côté.

Rien à l'examen somatique.

Mis au traitement le 22 août 1920. Dose : 20 cgr., portée à 30 cgr. à partir du 8 octobre.

Revu le 26 octobre. *Aucun accès depuis le début du traitement.*

En revanche, *les vertiges sont peu diminués (une centaine par mois avec 20 cgr., une quarantaine avec 30 cgr.).*

Actuellement, somnolence légère, augmentation de poids, constipation opiniâtre.

* * *

OBSERVATION XXXVIII

(Recueillie à la consultation de Mr MAILLARD)

(*Epilepsie traumatique;
type Bravais-Jacksonien, puis mixte*).

Francn..., 31 ans, peintre en bâtiments.

Aucun antécédent.

A 16 ans, chute du deuxième étage d'une maison : tombe sur les jambes mais reçoit une planche sur la tête; perte de connaissance. Opéré à Saint-Antoine, y séjourne un mois.

Sept ans plus tard, crise du type Jacksonien du côté gauche : bouche et jambe animées de secousses; pas de perte de connaissance; le malade assiste à sa crise.

Quelques autres accès analogues dans la suite; pas d'aura.

Après un temps assez long, un an ou davantage, apparition d'accès épileptiques généralisés. Souvent une sensation de malaise les précède et le malade a le temps de s'asseoir. En d'autres cas, chute brusque avec blessures. Morsure de la langue. Pas de miction involontaire.

Puis les crises augmentent de fréquence : *accès presque quotidiens, quelquefois plusieurs par jour (5, 6 ou plus), tantôt jacksonniens, tantôt généralisés (les deux types peuvent alterner dans la même journée).*

Bon état psychique.

Le KBr est absolument inactif. Le Sédobrol, par contre, a pu donner des répits d'un mois entier; son action est rapide.

Du 10 août au 12 octobre 1920, avec le **Sédobrol**, le malade n'a présenté qu'un accès, mais par contre de très nombreux vertiges.

Pendant cette période, découragé, il s'est mis à boire.

Mis au Gardénal le 12 octobre, avec suppression complète du vin. Dose : 30 cgr. par jour.

Aussitôt, disparition des malaises quotidiens. Mange bien, dort bien et se réveille facilement le matin. Sa vue qui devenait trouble est plus nette.

Revu le 5 et le 19 novembre.

N'a plus présenté ni accès ni vertige depuis qu'il est au traitement.

A augmenté de 2 kg. en cinq semaines.

Du 24 au 26 Octobre. — Apparition de rougeurs prurigineuses sur les mains et les pieds. Le 2 novembre, nouvelle poussée allant jusqu'aux poignets et plus haut que les chevilles.

Revu le 3 décembre. Toujours en bonne santé, malgré 4 petits vertiges en cinq jours, à la suite de légers écarts de régime.

* * *

OBSERVATION XXXIX

(Recueillie à la consultation de Mr MAILLARD)

(Epilepsie Bravais-Jacksonienne).

Dang..., 18 ans.

Aucun antécédent.

Crises jacksoniennes, sans perte de connaissance.

Signal symptôme : flexion de la jambe droite ou du bras droit, parfois de l'une et de l'autre.

Les crises sont d'intensité variable, les accès violents alternant plus ou moins régulièrement avec d'autres qui se réduisent à quelques convulsions légères.

Accès généralisés avec perte de connaissance, très rares.

Tremblement de la main droite. Bon état psychique.

La médication bromurée n'a jamais donné aucun résultat ; de même la Valériane et le Véronal. Par contre, le Sédobrol a diminué le nombre des crises.

En moyenne, 3 à 4 accès violents par mois. En octobre 1920, 6 accès violents avec le Sédobrol et le Valéronal.

Mis au Gardénal le 2 novembre 1920. Dose : 30 cgr.

Revu le 14 décembre. *Aucun grand accès depuis six semaines.*

Les petites crises, réduites à de simples contractures de la main droite, sont revenues quinze fois (13 novembre et 6 décembre, séries ininterrompues).

Le malade est devenu un peu plus nerveux et taquin.

Appétit excellent, augmentation de poids, état général très satisfaisant.

Prescription : Gardénal (même dose) et Valéronal.

28 Décembre. — Toujours quelques petites crises, mais aucun grand accès.

A repris 1 kg. 300 depuis un mois.

* * *

OBSERVATION XL

(Recueillie à la consultation de Mr MAILLARD)

*(Epilepsie traumatique ;
type Bravais-Jacksonien consécutif
au type essentiel primitif).*

Dab..., 14 ans.

Aucun antécédent héréditaire.

L'enfant est né en état de mort apparente, à la suite d'un accouchement difficile au forceps, après 72 heures de travail.

Pas de convulsions.

Première enfance normale ; primé à un concours de bébés.

A 5 ans $\frac{1}{2}$, première crise très violente, nocturne. Agitation ; accès subintrants du type essentiel.

Un an plus tard, deuxième crise, puis les accès se rapprochent progressivement, deviennent moins violents et tendent petit à petit vers le type jacksonien.

L'enfant a pu aller à l'école jusqu'à 11 ans : il apprenait bien, aimant le travail. Jouait du violon.

C'est à 12 ans seulement que, n'allant plus à l'école, le malade a commencé à se ralentir au point de vue psychique.

Actuellement, les accès sont toujours jacksoniens : aura sensitive à point de départ dans le bras droit ; pas de surprise, jamais de chute ; le malade appelle et s'assied.

L'accès débute par la flexion et l'adduction du membre supérieur droit, puis du membre inférieur du même côté. Participation de la moitié de la face. Jamais de perte de connaissance complète. Pas de morsure de la langue. Pas de miction involontaire.

Durée de la crise : quatre à cinq minutes. Abrutissement consécutif de dix minutes environ. Quelquefois, paralysie transitoire légère du bras droit et de la main droite. Le malade devient gaucher.

Petits accès permettant à l'enfant de rester debout.

Parfois des petites crises de dyspnée annoncent l'accès. Il y a un an, le signal-symptôme était toujours une envie pressante d'uriner.

En juillet 1920, on comptait 2 à 15 accès par jour.

En moyenne, *plus de 100 accès par mois.*

Déchéance intellectuelle relative. Désobéissance, inertie. Vocabulaire restreint. Comprend lentement, répond de même. Légère dysarthrie. Erreurs de calcul. Bavardage parfois incohérent. Absence de mimique. Plus obtus à la suite d'une série de crises.

Légère asymétrie faciale : aplatissement gauche; tendance à la micro-céphalie.

Mâchonnement, spasmodicité du côté gauche de la face.

Instable et maladroit.

Réflexes tendineux symétriques, légèrement diminués. Réflexes cutanés très vifs. Réflexes pupillaires normaux.

En octobre, les accès sont diminués de moitié (43 *en un mois*) avec 2 grammes de **Sédobrol** par jour. Amélioration psychique légère.

Mis au Gardénal le 10 novembre. Dose : 20 cgr.

Seulement 3 petits accès en vingt jours. Aucun grand accès. (Avait eu 4 accès pendant les dix jours qui avaient précédé le traitement.)

Au cours de l'une de ces trois petites crises, le malade a pu rester debout.

Quelques équivalents représentés par des accès de mauvaise humeur, de colère, non motivés. Constipation.

Au début du traitement, grande somnolence qui n'a duré que quelques jours.

30 Novembre. — Dose réduite à 15 cgr. par jour.

14 Décembre. — *Une seule petite crise insignifiante depuis deux semaines* et encore un léger accès de colère.

Transformation de la mimique : l'indifférence souriante de la fin de novembre est remplacée par une attention soutenue du petit malade, qui prend part à la conversation, pour expliquer lui-même ce qu'il ressent. Figure beaucoup plus éveillée. Pas de mâchonnement comme auparavant.

Aucun abattement dû à la médication.

OBSERVATION XLI

(Malade du Service de Mr ROUBINOVITCH, à Bicêtre)

Observation communiquée à la Sté Médico-Psychologique, le 29 Novembre 1920.

(Epilepsie Bravais-Jacksonienne).

René Lorr..., 11 ans.

A. H. — Père bien portant, mais de famille éthylique.

Grand-père paternel mort à 55 ans, dans un asile, de démence alcoolique.

Mère bien portante depuis l'âge de 14 ans, mais choréique auparavant.

Grand-père maternel vraisemblablement éthylique.

Un frère plus ieune, normal et intelligent.

A. P. — Né à terme à la suite d'un accouchement normal ; poids 3 kg.

Sa mère, au cours de sa grossesse, avait été malade et avait subi des privations.

Elevé au biberon : diarrhée pendant cinq mois.

A l'âge de 4 mois, évolution normale. Marche à 16 mois, normale.

Seules maladies : impétigo et rougeole.

Ecolage à 3 ans. De 6 à 9 ans, apprend à lire, écrire et compter. Considéré comme normal.

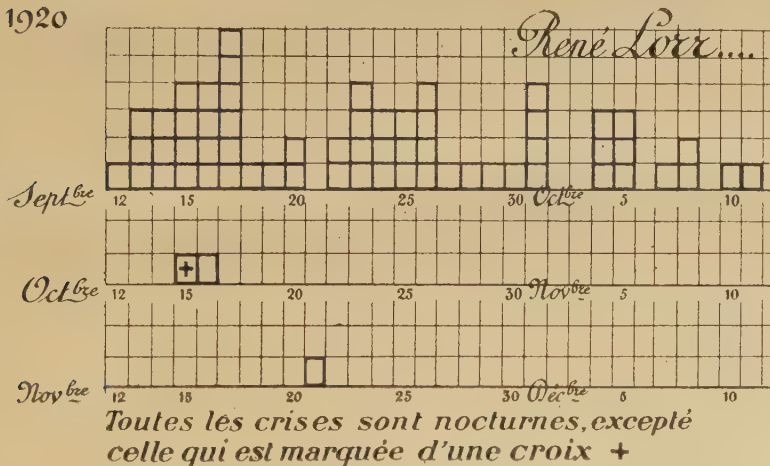
Epileptique depuis l'âge de 9 ans.

Caractère affectueux, coléreux, taquin.

A la suite de la première crise, il en vint d'autres toutes les nuits.

4 à 5 accès *par nuit*, accompagnés de temps en temps de mictions involontaires.

1920



Entré à Bicêtre le 11 septembre 1920, en état de déchéance complète.

Les crises convulsives, toujours nocturnes, sont du type jacksonien et suivies d'obnubilation psychique de plus en plus accusée.

Débilité mentale. Aphasie prolongée consécutive aux accès : l'enfant semble comprendre ce qu'on lui dit, répond par un signe de tête et fait des efforts pour parler, sans toutefois y parvenir.

Hémiplégie droite. Réflexe patellaire vif à droite. Réflexes pupillaires normaux.

Le KBr a été donné sans résultat depuis longtemps, jusqu'à 5 gr. par jour.

Mis au traitement le 12 septembre. — Dose : 20 cgr. par jour en deux fois, maintenue sans modification.

Première quinzaine : 41 crises.

Deuxième quinzaine : 19 crises.

Deuxième mois : 2 crises.

Troisième mois : 1 crise (au début).

Les premiers jours du traitement, la journée qui précède les crises est marquée par une vive agitation ; l'enfant cherche à frapper ceux qui l'entourent. Puis le calme revient complètement.

Dès le 5 octobre, alors qu'il était encore sous l'influence de deux ou trois accès par nuit, retour du langage.

L'amélioration psychique se manifeste ensuite d'une façon surprenante : disparition complète du gâtisme et de l'incohérence ; l'enfant va et vient, s'intéresse à tout ce qui se passe autour de lui et parle normalement ; le langage spontané est même rapide. A noter simplement un léger ralentissement dans les réponses, témoignant surtout d'un certain degré d'amnésie conservée.

Bon appétit ; excellent état général ; augmentation de poids de plusieurs kilos.

Le 3 décembre, l'enfant manifeste le désir de suivre la classe.

* * *

OBSERVATION XLII

(Malade de Mr le Docteur COYON)

R. V..., 17 ans.

On ne trouve dans les antécédents qu'une rougeole et une coqueluche. Né à terme. Elevé au biberon et au lait Gallia, a présenté quelques troubles gastriques.

A marché et parlé à 15 mois. Propre à partir de cet âge. Dentition tardive : première dent à 10 mois.

Caractère : toujours très nerveux et coléreux ; négligent.

Etudes normales.

Epileptique depuis l'âge de 14 ans.

Premier accès survenu un matin, sans cause nette. Deuxième accès quinze jours plus tard, ce qui détermine sa famille à le faire soigner.

Depuis 1917, crises irrégulières, peu fréquentes, revenant tous les quinze, vingt ou trente jours. Le malade est resté une fois pendant neuf mois sans avoir d'accès.

Ceux-ci surviennent à peu près aux mêmes heures, soit le matin, soit quelquefois le soir vers 10 heures, mais jamais deux fois dans une même journée.

La crise convulsive est bien caractéristique et précédée d'une aura, qui consiste en une espèce d'étourdissement. L'enfant appelle sa mère, ses yeux se révulsent et, la tête s'inclinant en arrière, il tombe en perdant connaissance. Morsure de la langue inconstante ; pas d'émission d'urine.

Convulsions cloniques légères, surtout du visage, peu prononcées au niveau des membres. Quelques crachats sanguinolents.

Durée de la crise : cinq minutes. Moment d'absence consécutif, suivi de sommeil. Courbature au réveil, mais céphalée seulement dans la journée

Traitements successifs : douches, frictions, KBr en cachets ou en potion, enfin Sédobrol. Ce dernier médicament, pris irrégulièrement, n'a pas donné un bon résultat.

L'albuminurie, décelée au début du traitement, a cessé depuis quelque temps d'exister.

Examen le 14 septembre 1920 : négatif.

Varicocèle gauche. Corps thyroïde assez développé, surtout à droite.

Mis au Gardénal.— Chaque mois, doses quotidiennes :

20 cgr. pendant dix jours,

10 cgr. pendant dix jours,

rien pendant dix jours.

Revu le 23 novembre.

Au cours de deux mois de traitement, apr  sent   2 accès, chacun trois ou quatre jours après le début de la période de repos. Ces crises ont été moins longues, moins violentes qu'autrefois (aura sous forme de bouffées de chaleur).

Au surplus, pendant tout le temps de la médication, la disparition des accès a été accompagnée d'un changement favorable de l'état psychique : le malade était moins nerveux, moins irritable.

* * *

OBSERVATION XLIII

(de Mr. RAFFEGEAU. - 4 Décembre 1920)

André T..., 11 ans.

Epileptique soigné au KBr. Bien constitué. Intelligence moyenne : appréhendé assez bien.

Mis au traitement dans les premiers jours de mars 1919.

Dose : 20 cgr. en deux fois.

Revu le 4 mai. *Les accès, nombreux jusque-là, cessent complètement et l'enfant a pu continuer de suivre l'  cole, où son esprit s'est éveillé et où on est satisfait de son travail, depuis le début du traitement.*

L'irritabilité antérieure a disparu.

En juillet, l'amélioration continue et les crises ne sont pas revenues.

A noter que le 26 avril, le petit malade n'a pas pris de médicament et que cette abstention fut suivie d'une crise convulsive.

* * *

OBSERVATION XLIV

(de Mr. RAFFEGEAU. - 4 Décembre 1920).

Georgette Fr..., 9 ans.

Antécédents héréditaires nuls.

A l'âge de 22 mois, convulsions avec prédominance du côté droit. Un traitement approprié fait cesser ces crises convulsives pendant un an.

Puis elles reviennent ensuite sous forme de véritables accès de plus en plus fréquents, tous les mois, ensuite tous les quinze jours, enfin au début de 1920, jusqu'à 4 et 5 par nuit.

Les crises sont toujours nocturnes et s'accompagnent de mictions involontaires. Pas de morsure de la langue ; pas d'écume.

L'enfant n'a jamais été à l'école et est très arriérée. Grande irritabilité. Amnésie complète. Néanmoins le KBr avait arrêté les crises.

Mise au Luminal le 15 janvier 1920. Doses : 5 cgr. le matin, 10 cgr. le soir.

Les crises ne reparaissent pas.

A signaler un léger malaise passager, après trois semaines de traitement.

Au surplus, *l'état général et l'état psychique s'améliorent d'une façon sensible* : l'enfant marche mieux, court mieux, comprend mieux.

Revue le 25 avril 1920, toujours en bon état.

En juillet, reprise des crises : 2 dans le mois.

En août : 1 crise.

En septembre : 3 crises.

En octobre : 4 crises.

En novembre : 5 crises.

Mais tous ces accès ne sont pas à comparer à ceux d'autrefois : leur intensité a beaucoup diminué ; pas de cri initial et phase clonique très atténuée ; durée d'une demi-minute en général.

En dépit du retour des manifestations convulsives, *l'état psychique reste bon* : le ralentissement de jadis, tant moteur que psychique, n'a pas reparu ; l'enfant sait un peu compter ; elle se fâche moins et l'amnésie a diminué.

* * *

OBSERVATION XLV

(de Mr RAFFEGEAU. - 4 Décembre 1920).

Marcelle L..., 11 ans.

Aucun antécédent héréditaire.

Née à 7 mois. Dentition difficile.

Ecolage normal.

Epileptique depuis l'âge de 7 ans 1/2. Le premier accès est suivi d'un second huit jours plus tard. Puis, après deux ou trois mois, apparaissent des vertiges.

En mai 1918, nouveaux vertiges. A la fin d'août 1918, un accès type.

En 1919, *plusieurs accès par mois.*

La malade conserve de la douleur dans les membres inférieurs, consécutive aux convulsions de l'enfance : prédominance à gauche.

Mise au traitement le 28 janvier 1920.

Dose : 10 cgr. par jour en deux fois.

Disparition complète des crises.

En septembre 1920, sans cause apparente, l'enfant appelle dans son lit, pousse un soupir et déclare qu'elle croit sentir venir une crise ; mais rien d'autre ne se manifeste.

N'a plus aucune douleur de jambe. Augmentation de poids : 3 kg.

L'enfant est dans les premières de sa classe. Caractère excellent.

* * *

OBSERVATION XLVI

(de Mr RAFFEGEAU. - 4 Décembre 1920).

Mlle Ga..., âgée d'une quinzaine d'années.

Epileptique avec crises typiques et *aggravation notable depuis le début de 1918*. Accès de plus en plus fréquents.

Le Bromure, s'il avait donné quelques résultats, avait cependant dû être supprimé à cause de ses gros inconvénients : lenteur et maladresse extrême dans tous les actes de la vie ; aucun entrain, mutisme presque constant, impossibilité de faire aucune étude.

Les troubles psychiques et la bradypsychie accusée rétrocédèrent avec la suppression du Bromure, mais progressivement les crises augmentèrent d'intensité, puis de nombre, au point de créer à l'enfant une existence très pénible et d'assombrir singulièrement le pronostic.

Mise au traitement vers le 15 mars 1920.

Un seul accès jusqu'au 10 avril, puis avec une dose quotidienne de 15 cgr., légèrement augmentée au moment des règles, *aucun accès jusqu'au 15 mai* (date des dernières nouvelles).

A noter surtout une *grande et rapide amélioration psychique*, depuis le début du traitement : l'entrain et la gaieté sont revenus ; l'usage de la parole devient facile ; l'enfant est plus vive, plus adroite et sa mémoire est beaucoup plus sûre. Grand besoin d'activité.

Expression de la physionomie tout à fait normale.

L'étude devient possible et se fait sans effort, sans difficulté. Grands progrès musicaux.

Bon appétit et sommeil calme.

Le médicament est supporté sans fatigue aucune.

* * *

OBSERVATION XLVII

(de Mr RAFFEGEAU. - 4 Décembre 1920).

He..., 21 ans.

Epilepsie consécutive à une hémiplegie spasmodique de l'enfance.

Nombre des accidents par semaine :

Grands accès nocturnes et diurnes : 5 à 6.

Vertiges jusqu'à 500 et 600. Pas de chute.

Absences : 2 à 3. Chute.

Grande déchéance intellectuelle. Etudes impossibles depuis l'âge de 10 ans environ. Abrutissement profond et continu.

Mis au traitement le 18 mars 1920. Dose : 15 à 20 cgr. par jour.

En deux mois, sous son influence :

5 grandes crises plus courtes qu'autrefois, non suivies du sommeil comateux habituel ;

Une période de vertiges (200 par jour), qui a duré quatre jours, à la fin de mars et a été suivie d'une longue période d'un mois et demi avec très peu de vertiges, passant presque inaperçus ;

4 absences avec chute.

Grande amélioration psychique : état meilleur, plus calme ; raisonne mieux ; s'intéresse à la conversation ; a retrouvé les quelques notions d'instruction oubliées depuis dix ans.

OBSERVATION XLVIII

(de Mr RAFFEGEAU. - 4 Décembre 1920).

Mme R..., 59 ans.

Crises épileptiques depuis 25 ans.

A eu six enfants, dont un qui s'est noyé sans qu'elle s'en aperçût, au cours d'une promenade qu'elle lui faisait faire (elle aurait eu à ce moment un accès ou un équivalent).

Crises convulsives très violentes au moment des règles, se suivant de près et surtout la nuit.

Mise au traitement en avril 1919. Dose : 10 cgr. le matin,
20 cgr. le soir.

**Suppression des crises*, mais des *envies de vomir* surviennent chaque matin et la dose est ramenée à 20 cgr. par jour.

Revue en juillet. Pas d'accès jusque-là.

Se sent rajeunie, est heureuse de la médication instituée. S'est mise petit à petit à sortir seule, ce qu'elle ne pouvait faire auparavant. Maintenant ne redoute plus de se rendre à l'église et va au marché jusqu'à la ville voisine, située à 4 kilomètres.

11 Novembre 1919. — Un accès (traitement interrompu depuis quinze jours).

En réalité est restée *sept mois sans aucun accident*. Pas de nouvelles depuis.

* * *

OBSERVATION XLIX

(de Mr le Docteur THÉROUDE, de Paris).

(*Epilepsie traumatique*).

Jean C..., âgé de 11 ans.

Aucun antécédent, à part un certain degré d'éthylisme probable chez le père.

Le 19 mars 1914, étant convalescent de rougeole, l'enfant fait une chute du haut d'un escalier, tombe sur la tête et, au dire de la mère, « reste comme mort » durant vingt minutes. Aucun trouble moteur consécutif. Revient peu à peu à son état normal.

Premier accès survenu deux mois après la chute.

Les *crises convulsives* se reproduisent à intervalles plus ou moins réguliers, en moyenne **deux fois par mois**.

Absences fréquentes, quotidiennes, jusqu'à 5 et 6 au cours d'un examen.

Grande déchéance physique et psychique. L'enfant doit être l'objet d'une surveillance de tous les instants.

Soigné par le KBr sans résultat. A subi également sans succès un traitement antispécifique.

Mis au Gardénal le 1^{er} novembre 1920. par le Dr THÉROUDE.
Dose : 20 cgr. par jour.

15 Novembre. — Les accès ne sont pas modifiés, mais *les absences sont entièrement supprimées*.

¹ *Etat psychique et physique transformé.*

Dès le second jour du traitement, le visage est animé et ce changement heureux s'accroît rapidement dans la suite, l'amélioration psychique

augmentant de jour en jour. L'enfant s'intéresse à tout ce qui l'entoure et sa mère déclare : « son intelligence s'est développée tout à coup ; mon enfant n'est plus le même. »

Il ne mangeait plus, ses fonctions intestinales ne se faisaient plus. Maintenant l'appétit est revenu et tout semble normal.

Après cette première période, la dose quotidienne est réduite, à titre d'essai, à 10 cgr. (demi-comprimé matin et soir). Mais deux grands accès reviennent en l'espace de douze jours, ce qui nécessite un retour à la dose initiale.

Néanmoins, pendant ces douze jours de traitement réduit, les absences n'ont pas reparu, ni d'ailleurs aucun des symptômes de Petit Mal. L'enfant reste toujours éveillé et l'amélioration psychique s'est maintenue.

Actuellement, 12 décembre, tout est rentré dans l'ordre ; pas de nouvel accès et état général excellent.

* * *

OBSERVATION L

(Recueillie dans le Service de Mr MAILLARD, à Bicêtre).

Bout..., 18 ans.

Convulsions dans l'enfance.

A son certificat d'études.

Epileptique depuis l'âge de 14 ou 15 ans (renseignement du malade).

Au début, les accès étaient de 2 à 3 par mois. Vertiges. Le KBr les a un peu diminués.

Depuis un an, un à deux accès par mois. Les vertiges ont disparu. Le malade se dit moins déprimé après les crises qu'autrefois.

Entre à Bicêtre le 15 avril 1920.

Réaction de BORDET-WASSERMANN, négative dans le sérum (24 avril 1920).

Jusqu'ici le malade a pu engager sa vie (employé d'hôtel et domestique). Déchéance légère : réactions lentes ; ralentissement intellectuel et moteur ; pas de désorientation.

5 à 7 accès par mois.

Mis au Gardénal. Dose : 40 cgr.

Du 18 Octobre au 21 Décembre, un seul accès (29 octobre).

30 Octobre. — Mis à 50 cgr.

17 Novembre. — Agitation.

18 Novembre. — Redescendu à 30 cgr.

Du 24 Novembre au 21 Décembre 20 cgr.

Etat général satisfaisant.

* * *

OBSERVATION LI

(Recueillie dans le Service de Mr MAILLARD, à Bicêtre)

Har..., 36 ans.

Epileptique depuis l'âge de 8 ans (3 accès le même jour). Rémission consécutive.

Retour des accès à 22 ans. Perte de la mémoire. Vertiges ou équivalents psychiques de courte durée. Absences.

Les grandes crises surviennent après des excès de vin. Agitation.
Examen (22 juin) : Gros éréthisme cardiaque ; bruit de galop ; tenson
au Pachon 23/11 ; albumine.

Mis au traitement le 18 août. Dose : seulement 10 cgr. par jour en deux
fois, en raison de son état.

Aucun accident. Régression des crises.

* * *

OBSERVATION LII

(Recueillie dans le Service de Mr MAILLARD, à Bicêtre).

Tin..., 20 ans, comptable.

A. H. — Père mort aortique. Mère vivante et bien portante.

A. C. — Frère de 15 ans, bien portant. Deux jumelles, mortes peu de
temps après la naissance. Plusieurs fausses couches.

A. P. — Nombreuses maladies d'enfance. Ni convulsions ni chorée.

Comptable dans un grand magasin de nouveautés depuis 1915.

Fréquents maux de tête.

Brusquement, en avril 1916, au milieu de la nuit, fut pris d'un accès
violent constaté par sa mère : morsure de la langue ; amnésie ; fatigue
consécutive ; lourdeur.

Deuxième crise, six mois plus tard ; troisième crise, trois mois après.

Puis les accès vont se rapprochant, mais diminuent de violence.

3 à 5 accès par mois. Ni vertiges, ni absences.

Soigné dès le début par le KBr (2 à 3 gr. par jour). Bon résultat d'abord,
mais non durable.

En juin 1920, soigné par l'Arséno-Benzol : augmentation des crises au
cours du traitement, puis retour au taux habituel.

Ponction lombaire pratiquée par M. SICARD.

Entré à Bicêtre le 20 octobre 1920. Un traitement au Dial, institué
peu de temps avant son entrée n'avait donné aucun résultat.

Les accès sont typiques et surviennent actuellement dans la journée :
pas de cri initial ; aura (inclinaison de la tête à droite). Durée de la crise :
quatre à cinq minutes ; amnésie consécutive complète.

Bon état général. Aucune déchéance, mais tout travail interrompu
depuis un an et demi.

Le malade, qui s'analyse fort bien, ne se plaint que d'un peu de fatigue
cérébrale.

Accès : Avril, 1 ; mai, 2 ; juin, 5 ; juillet, 5 ; août, 2 ; septembre, 3 ;
octobre, 4.

Mis au Gardénal le 6 novembre (avait eu 2 accès le 4 novembre).

Aucun accès jusqu'au 21 décembre (dernière date d'examen).

Dose : 30 cgr. abaissée le 3 décembre à 20 cgr., sans modification dans
l'effet produit.

Le malade déclare qu'il ne s'est jamais trouvé aussi bien.

* * *

OBSERVATION LIII

(de Mr L. de BLOCK, de Liège).

Mlle X..., 13 ans.

Epilepsie marquée par des *absences très fréquentes* soigneusement contrôlées par la mère, qui est sage-femme.

Une fois, 203 absences courtes dans la même journée.

Disparition complète de tous les accidents avec deux ans de traitement à la dose de 35 cgr. par jour (10 cgr. le matin au lever ; 10 cgr. à midi ; 15 cgr. le soir).

Malade suivie un an sans qu'il y ait eu récidence.

7 Observations

Recueillies par nous dans le Service de Mr Gaston MAILLARD

(Hospice de Bicêtre).

OBSERVATION LIV

Berth..., 51 ans.

Convulsions dans l'enfance. A servi au Sénégal et y a contracté les fièvres.

Epileptique depuis l'âge de 48 ans.

Crises très rares dans le jour (cependant une crise diurne l'a obligé à cesser tout travail).

Accès nocturnes environ tous les quinze jours : le malade ne s'en rend compte que le matin au réveil, parce qu'il a uriné au lit et que ses couvertures sont bouleversées.

Entré à Bicêtre le 25 février 1920. 5 accès jusqu'au 28 avril, date de sa sortie. La réaction de BORDET-WASSERMANN était négative dans le sérum (26 mars 1920).

Hémoptysies dans la suite. Soigné à l'hôpital Broussais.

Rentre le 7 août à Bicêtre.

En moyenne, 3 à 4 crises par mois, avec amnésie consécutive.

Du 7 Août au 25 Août. — Aucun traitement : 2 accès.

Mis au Gardénal le 25 août. Doses : 20 et 30 cgr.

3 accès dans l'espace de 4 mois (aucun pendant le dernier mois).

* * *

OBSERVATION LV

(Epilepsie traumatique).

Obl..., 19 ans.

Aucun antécédent héréditaire.

A l'âge de 7 ans, étant à l'école, fut frappé à la tête par l'instituteur, au moyen d'une règle d'acier. Huit jours plus tard, céphalée persistante ; symptômes méningés ; est resté trois mois au lit.

Dans la suite, est pris de vertiges qui deviennent de plus en plus fréquents.

A 9 ans, épilepsie franchement constituée. Crises fréquentes, parfois plusieurs par jour. Caractère triste.

A 13 ans, est traité et n'a plus qu'un accès tous les quatre mois.

A 15 ans, recrudescence des accès : plusieurs par jour. Influence sur l'état psychique.

Arrive à Bicêtre dans un état de déchéance accentuée : ne sait ni son âge ni l'endroit où il se trouve.

En Septembre 1920, 5 accès.

7 Octobre. — 2 accès.

Mis au Gardénal le 7 octobre. — Dose : 30 cgr.

3 accès en deux mois et demi.

La dose de 40 cgr. (18 octobre à 23 novembre) a déterminé une vive agitation (18 à 22 novembre) et a dû être diminuée, sans préjudice pour le malade.

* * *

OBSERVATION LVI

Broul..., 37 ans.

A. H. — Père éthylique.

A. P. — Ethylisme. Très nerveux.

Epileptique depuis l'âge de 6 ans.

Plusieurs stages prolongés à Bicêtre depuis 1901.

Le 10 avril 1920, la réaction de BORDET-WASSERMANN est négative dans le sérum.

Examen du 13 août 1920 : 3 à 4 accès par mois. Quelques vertiges.

Idées noires; sombre, inquiet. La moindre contrariété augmente les crises.

Bon état physique.

Tremblement des lèvres, de la langue et des mains.

Très léger ralentissement psychique.

Du 14 Septembre au 14 Octobre. — 3 accès.

Mis au Gardénal le 14 octobre. Dose : 20 cgr.

Un accès en deux mois et demi.

* * *

OBSERVATION LVII

Del..., 33 ans, céramiste.

Extrait du certificat médical établi le 6 septembre 1920 :

« Etat confusionnel, prostration, hébétude, obtusion, égarement, phases d'agitation violente, cherche à mordre et à frapper, impulsivité agressive, onirisme nocturne, idées de persécution et de jalousie, mauvais état général, maigreur, pâleur, fétidité de l'haleine, langue sèche, poulx ; 140, tremblement des doigts, réflexes tendineux exagérés, désorienté dans le temps et l'espace. »

Du 14 Septembre au 11 Octobre. — 10 accès. Pas de vertiges.

Mis au Gardénal le 14 octobre. Dose : 20 gr.

Sort le 17 décembre sans avoir présenté un seul accident.

Grosse amélioration psychique dont le malade se rend compte. Aucune incoordination. Augmentation de poids. Langue rose et bien mouillée. Fonctions digestives et intestinales normales. Très bon état général.

OBSERVATION LVIII

Mars..., 32 ans.

Normal jusqu'à son service militaire.

Premier accès après cinq à six ans de service. A eu plusieurs accès par jour, souvent suivis de troubles psychiques de courte durée. Vertiges.

Entré à Bicêtre le 24 janvier 1918. S'améliore pendant près de trois ans de séjour et présente, comme auparavant, de l'agitation violente.

Albumine : 2 gr. par jour.

Mis au traitement le 29 octobre 1920. Dose : 30 cgr. pendant un mois et demi.

Disparition des accès et des vertiges, alors que le malade avait présenté 7 accès et 1 vertige pendant le mois précédant le traitement.

Aucun accident en rapport avec l'albuminurie.

* * *

OBSERVATION LIX

Doubl..., 33 ans.

Epilepsie traumatique à la suite d'une chute de cheval (accident arrivé au régiment : décollement de l'oreille).

Depuis 1915, les accès, rares auparavant, reviennent toutes les semaines (1 à 2 par semaine).

Plusieurs séjours à Bicêtre, le dernier à partir du 23 octobre 1920, à cause de la recrudescence des crises.

Albumine dans les urines et léger œdème de la paroi abdominale.

Mis au traitement le 24 novembre. Dose : 30 cgr.

Suppression des accès (4 le mois précédent).

Mais l'œdème s'étend rapidement aux membres inférieurs.

Suppression du Gardénal, le 11 décembre, après réduction de la dose. Anasarque. Pronostic très grave.

* * *

OBSERVATION LX

Boul..., 24 ans.

Hérédité alcoolique.

Ni convulsions, ni aucune maladie d'enfance.

Travaillait avant la guerre d'une façon exagérée.

Epileptique depuis l'âge de 20 ans.

Mobilisé et employé comme cordonnier, n'a jamais été au front et a été réformé, après quatre mois de service, à cause de ses crises, qui devenaient de plus en plus fréquentes, sans doute sous l'influence de grands excès d'alcool.

Accès nombreux, jusqu'à 5 par jour.

Vertiges nombreux.

Caractère doux, très nerveux.

Admis deux fois à Bicêtre en 1919.

Août 1920. — Pas de traitement : 12 vertiges.

Septembre. — Gardénal 30 cgr. : 4 vertiges.

1^{er} à 18 Octobre. — 30 et 40 cgr. : 8 vertiges et 2 accès.

18 Octobre à 3 Décembre. — 50 cgr. : aucun accident.

3 à 7 Décembre. — 40 cgr. : 2 vertiges.

Depuis le 7 décembre, le malade a été remis à la dose de 50 cgr. de Gardénal, qu'il supporte fort bien, et les accidents disparaissent complètement.

* * *

OBSERVATION LXI

(Résumé d'une observation de Mr de MOOR, de Gand).

M..., jeune homme épileptique depuis l'enfance.

Un ou deux grands accès en moyenne, chaque semaine.

Absences et vertiges très fréquents (4 à 5 par jour).

Affaissement mental tel que la besogne la plus simple est devenue impossible. Indifférence complète. Vie purement végétative.

Mis au traitement. 10 cgr. le matin, + 10 cgr. le soir, au début ;
10 cgr. le matin, + 15 cgr. le soir, par la suite.

Du jour au lendemain, après l'administration du médicament, *disparition à peu près complète des vertiges.*

Grands accès relativement très rares (le premier, après six semaines de traitement)

* * *

OBSERVATION LXII

(Résumé d'une observation de Mr de MOOR, de Gand).

S.... Soigné depuis 1908.

Observation prise jour par jour, très minutieusement, par le malade et les membres de sa famille.

Grandes crises. Absences et vertiges fréquents.

Le Bromure produit des phénomènes de bromisme très accentués (gastriques, éruptifs) : impossibilité d'élever la dose à plus de 4 gr. ou 4 gr. 50 par jour.

Bromipine essayée pendant quelques jours : à peine mieux tolérée. Aucun résultat avec la belladone et la picrotoxine.

Le KBr diminuait les crises en nombre et en intensité, mais en revanche se produisaient généralement, tous les deux ou trois jours et souvent plusieurs fois par jour, des accidents plus ou moins importants.

Exceptionnellement, disparition des accidents pendant huit à douze jours.

Mis au Luminal le 8 juin. Dose : 16 cgr. par jour en deux fois.

25 Juin. — Absence de quelques secondes.

29 Juin. — Absence de quelques secondes.

7 Juillet. — Absence.

19 Juillet. — Absence.

9 Août. — Accès (Surmenage et changement dans l'heure des repas).

10 Août. — 2 absences.

Mis le 12 Août à 2 gr. KBr le matin + 10 cgr. Luminal le soir.

24 Août. — Absence.

3 Septembre. — Vertiges — 1 accès le soir.

8 Septembre. — Vertige.

16 Septembre. — Absence (troubles digestifs, diarrhée, nausée).

19 Septembre. — Absence.

Mis le 19 Septembre à 2 gr. KBr le matin + 15 cgr. Luminal le soir

Disparition complète des accès et des vertiges.

15 Novembre. — Le malade déclare qu'il se sent absolument comme un homme normal.

* * *

OBSERVATION LXIII

(de Mr Cl. VINCENT. - Résumée).

Fillette de 13 ans, très intelligente pour son âge.

Epilepsie avec troubles mentaux.

Etats confusionnels, excitation, impulsions au suicide (se jette par la fenêtre).

Le Bromure, le Sédobrol, le Véronal, la Scopolamine, le Chloral ne modifient pas ces troubles psychiques.

2 mois de Phényléthylmalonylurée à la dose de 40 cgr. par jour : *suppression complète des crises*. Réapparition avec la suspension momentanée du médicament.

Les troubles mentaux ont disparu avec les accès, mais sont remplacés bientôt par de la somnolence, de l'irritabilité, de l'amnésie, toutes manifestations dues à l'action du médicament et nécessitant la réduction des doses.

* * *

OBSERVATION LXIV

(de Mr Cl. VINCENT. - Résumée).

Jeune fille de 19 ans.

Crises épileptiques ou équivalents presque quotidiens depuis des années

Un mois de Luminal à la dose de 10 cgr. par jour : 1 seul accès et 3 équivalents.

* * *

OBSERVATION LXV

(de Mr Cl. VINCENT. - Résumée)

Homme de 50 ans.

Crises d'épilepsie très rares : 5 à 6 par an.

Équivalents journaliers : 10 à 20.

2 mois de Luminal à la dose de 10 cgr. par jour : 5 équivalents seulement. L'activité mentale n'est nullement troublée.

OBSERVATION LXVI

(du Dr FUCHS, d'Emmendingen. - Résumée).

Malade X.... Accès et équivalents psychiques avec état confusionnel. Traité au Luminol: les accès diminuent mais sont remplacés par une augmentation du Petit Mal.

Caractère périodiquement désagréable: fanatisme bigot et autoritaire; découragement non motivé; hypocondrie exagérée; se donne des allures d'ange vengeur et infallible. Milliers d'incidents consécutifs.

Sous l'influence du traitement, il devient indolent, inactif et ses excen- tricités psychiques disparaissent.

Là suppression du traitement provoque le retour des grands accès, d'ailleurs sans préjudice des vertiges. Mais en même temps reviennent des états crépusculaires, des états confusionnels très graves, avec agitation et hallucinations mystiques.

Aussitôt, le Luminol est repris et le malade retrouve sa tranquillité et sa satisfaction antérieures.

* * *

OBSERVATION LXVII

(du Dr HUMMEL, d'Emmendingen - publiée par le Dr FUCHS
et résumée par nous).

Malade X..., épileptique.

Crises rapidement supprimées avec 60 cgr. de Luminol par jour.

Mais alors se manifeste un état bizarre d'hébétude, qui au bout de quatre jours, nécessite l'arrêt du traitement. Cet état était caractérisé, en outre, par une forte cyanose, une sudation généralisée, un pouls petit, et surtout par une respiration superficielle allant jusqu'au type Cheyne-Stokes.

Tout cela disparut avec la suspension du médicament, mais les crises revinrent.

Reprise du Luminol en commençant par 15 cgr. par jour et en augmen- tant graduellement jusqu'à 30 et 45 cgr., dose continuée jusqu'ici.

Le résultat fut que les phénomènes décrits ci-dessus ne revinrent plus, mais que les accès ne disparurent pas complètement: ils devinrent seulement plus rares.

* * *

OBSERVATION LXVIII

(du Dr MELDOLA. - Clinique de Fribourg-en-Brisgau. - Résumée).

Erl. O. G..., 36 ans.

Souffre depuis l'âge de 2 ans de convulsions qui reviennent une fois par mois.

De 7 à 14 ans, amélioration continue.

Depuis l'apparition des règles, sensible aggravation. Les crises convul- sives arrivent peu de temps après.

Trois internements à l'Etablissement d'Aliénés de Friedrichsberg, la dernière fois il y a six ans.

Depuis, crises deux à trois fois par jour. Pendant la dernière année, apathie complète.

Mise au Luminal depuis la fin de novembre 1912. Dose : 60 cgr. en trois fois.

Les convulsions s'arrêtent aussitôt définitivement.

Petit à petit, la dose est ramenée à 10 cgr. par jour. Arrêt quelques jours, sans convulsions consécutives.

Relèvement de l'état général et augmentation de poids, alors que le traitement bromuré avait maintenu une déchéance assez accentuée.

Amélioration frappante de l'état psychique. Le travail est repris avec plaisir et l'amnésie qui était presque complète diminue.

* * *

OBSERVATION LXIX

(du Dr MELDOLA. - Clinique de Fribourg-en-Brigau. - Résumée).

Frl. F. N..., 20 ans.

Petites convulsions à l'âge de 12 ans.

Epilepsie nettement caractérisée. Famille épileptique.

Les dernières années, *crises plusieurs fois par jour.* Entre temps, absences de peu de durée. Incapacité complète au travail.

Traitement au Luminal. Durée : six semaines. Dose : 20 cgr. en deux fois.

Pendant ce temps, n'a présenté qu'une seule fois des convulsions.

Relèvement sensible de l'état général et du poids. La malade songe de nouveau à reprendre une profession.

6 Observations du Dr FRANKHAUSER. - Résumées.

Prises à la Maison de Santé de Stephansfeld (Alsace) en 1913.

(Comparaison de la médication bromée et du Luminal).

OBSERVATION LXX

W. Elise. Crises fréquentes et régulières d'une grande gravité.

Médication bromée pendant six mois. Très bons résultats obtenus, mais à la longue les accès, surtout quand ils deviennent plus rares, sont remplacés par des crises d'irritation et d'excitation, avec impulsions très violentes. Chaque fois, la suppression du médicament met fin à ce genre de crise.

Autres inconvénients désagréables du brome : forte éruption d'acné et fétidité de l'haleine.

Mise au Luminal le 24 septembre 1912 (suppression des 4 gr. de Br.).

Dose : 40 cgr. (10 cgr. le matin, + 30 cgr. le soir).

Pas d'accès pendant dix jours, mais somnolence profonde et hébétude consécutive ; émission involontaire des matières et de l'urine, plutôt le jour que la nuit.

Retour des accès lorsqu'on essaie les doses de 10 et 20 cgr.

La dose de 30 cgr. diminuant les accès sans aucun effet nuisible est fixée et maintenue pendant cinq mois.

Résultat : périodes de rémission entre les crises équivalentes avec le Brome et le Luminal. Nombre total des accès plus élevé avec le Luminal (vraies décharges, jusqu'à 4 crises dans une seule journée), mais pas d'hébétude consécutive. La malade est plus à l'aise entre les accès. Equilibre psychique tout à fait stable ; bonne humeur, pas d'excitation. L'acné et la fétidité bromique de l'haleine disparaissent. Aucune incontinence ni le jour ni la nuit.

1^{er} Avril 1913. — Suppression du Luminal sans le remplacer par aucun médicament : 24 crises en treize jours (6 de plus que pendant les quatre derniers mois). Déchéance immédiate, faiblesse des jambes, état confusional, anorexie.

La reprise du Luminal met fin à cette situation dangereuse.

A noter que si l'on donne le Brome à doses décroissantes, les crises augmentent beaucoup, s'accompagnant de symptômes généraux très graves : tendance à l'état de Mal.

Par contre, rien de semblable si on remplace une certaine dose de Br. par une dose convenable de Luminal : même si les accès sont subintrants, ils restent sans gravité.

* * *

OBSERVATION LXXI

We. Marie. Crises régulières et graves.

Médication bromée pendant six mois. Diminution des crises mais mauvais effet sur l'état psychique : hébétude, ralentissement, bégaiement et achoppement des mots ; état d'ivresse bromique (juillet 1912). Obligation de suspendre le médicament.

Mise au Luminal le 21 septembre 1912. Doses : 20 et 30 cgr. par jour.

Accès plus nombreux mais plus légers, plus groupés qu'avec le Brome ; moins d'hébétude consécutive. Grosse amélioration de l'état psychique : s'intéresse au milieu extérieur et s'occupe, alors qu'auparavant elle ne pouvait rien terminer. Parle mieux, écrit mieux.

Le 4 février 1913, passée à l'Etablissement du Canton de Ruffach (Haute-Alsace), la malade reste sans traitement : 15 accès en sept jours, dont 5 en un seul jour. Souvent abrutissement complet.

Remise au Luminal alternant avec la Paraldéhyde (4 gr.). Ce dernier médicament augmente les accès puisqu'on en compte 26 en mars 1913.

* * *

OBSERVATION LXXII

Sch. Clara. **Médication bromée pendant six mois** : accès peu nombreux mais très graves.

Répulsion marquée, même pour la dose habituelle de 2 gr., qui lui enlève l'appétit, la force, l'énergie et la laisse stupide, incapable de penser.

Fréquents vertiges, plus pénibles que les accès. Irritabilité.

Mise au Luminal le 4 octobre 1912. Dose : 10 cgr. par jour pendant six mois.

Accès diminués des deux tiers. Les vertiges sont devenus très rares.

Le calme renaît et la malade se sent mieux que jamais. Bon appétit.

Pas de répulsion pour le Luminal. S'est plainte une seule fois d'un besoin de sommeil exagéré.

Le 9 avril 1913, suppression du Luminal sans le remplacer par aucun médicament.

Crise très violente le 13 avril ; une, plus légère, le 15. Autres crises les 5, 6 et 7 mai.

Retour à 2 gr. de Br., puis, après deux jours, au Luminal, sur les instances de la malade.

* * *

OBSERVATION LXXIII

W. Renatus. **Médication bromée pendant six mois.** Dose : 4 cgr.

23 accès au cours de cette période.

Mis au Luminal le 20 Septembre 1912 Dose : 20 cgr.

31 accès (rapprochement des crises, mais plus longues périodes sans crises).

Accès toujours légers, la recrudescence ne faisant jamais craindre l'état de Mal.

Au point de vue psychique, grande amélioration chez ce malade, sujet auparavant à des crises fréquentes d'excitation, avec état confusionnel, agressivité, tentatives d'évasion. Il ne subsiste que de l'irritabilité de temps en temps.

Travaille spontanément à tresser de la paille et à jardiner.

* * *

OBSERVATION LXXIV

M. Viktor.

Médication bromée pendant six mois : 3 à 9 crises par mois.

Mis au Luminal le 20 septembre 1912. Dose : 20 cgr.

Une seule crise en quatre mois.

Suppression sans autre traitement : nombreux accès.

Reçoit en fin de compte une dose quotidienne de 20 cgr. de Luminal à la place de 3 gr. Br.

* * *

OBSERVATION LXXV

F. Joseph.

Médication bromée pendant six mois : 1 à 4 accès par mois.

Mis au Luminal le 15 octobre 1912. Dose : 30 cgr.

Plus aucun accès.

Suppression sans autre traitement : 20 accès du 1^{er} au 12 janvier 1913.

Crises suivies d'une violente agitation nécessitant l'isolement. Air abattu, réorienté ; vacille en marchant.

16 Janvier -- T. rectale $39^{\circ}2$ m. — $39^{\circ}2$ s. — Remis au Luminal : 60 cgr.

17 — — — $36^{\circ}7$ m. — $37^{\circ}3$ s. — Calme mais obnubilé.

18 — — — $37^{\circ}2$ m. — $37^{\circ}8$ s. — Plus lucide.

19 — — — $37^{\circ}5$ m. — $37^{\circ}2$ s. — Tout à fait lucide. .

La température reste ensuite normale, malgré quelques nouvelles phases d'excitation.

A partir du 6 février, le malade demeure lucide et calme d'une façon permanente.

Vu :

Le Doyen,

ROGER.

Vu :

Le Président de Thèse,

CARNOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- BÉHAGUE (Pierre) — Etude sur l'Épilepsie traumatique — *Thèse de Paris*, 1919.
- BÉNARD (Alfred) — Le traitement de l'Épilepsie par le Tartrate borico-potassique — *Thèse de Paris*, 1920.
- BORBERG (N. C.) — The treatment of epilepsy with special consideration of Luminal — *Bibliot. f. Loeger* Copenhague 1919 C X L 306-318.
- CALMETTE (A) et MÉZIE (A) — Traitement de l'Épilepsie par le venin de crotale — *Ac. des S.*, 23 Mars 1914.
- CHASLIN (Ph.) — Eléments de Semeiologie et Clinique mentales, Paris 1912.
- CHEINISSE (L) — Traitement de l'Épilepsie par la Phényléthylmalonylurée (Luminal) — *Presse médicale* N° 61, 28 Août 1920.
- CODET (H) — L'éthylphénylmalonylurée (Luminal) dans l'épilepsie. Sa pratique — *Progrès médical* N° 39, 25 Septembre 1920.
- CODINA CASTELVI (J) — Algunos efectos secundarios del Luminal — *Gaceta med. Catal*, Barcelone, 1914 XIV 217-222.
- DELASIAUVE — Traité de l'Épilepsie, 1854.
- DEMOLE — Sur le traitement de l'épilepsie par le sédobrol — *Soc. medic. de Genève*, 25 Juin 1913.
- DERCUM (F. X.) — Luminal in Epilepsy and disturbed and excited states. — Special communication — *J. Nerv. and Ment. diseases*, New-York, Août 1919, p. 168.
- DERCUM (F. X.) — On the complete control of epileptic seizures by Luminal, technic of administration on *Therap. Gaz, etc.* 1919, 35 XXXV 609-611.
- DOCKHORN (Wil.) — Kurze Bemerkungen über das neue Schlafmittel «Luminal» *Medizin. Klinik*, 1912, N° 31.
- DONEO et GORRIERI — Nuove Ricerche ad osservazioni sul «Luminal» *Note e riv. di Psichiat.* Pesaro 1913 3. S. VI 313-323.
- DOSIO (E) — Il Luminal come ipnotico — *Ann. di Fremiat, (etc.)* Turin 1913 XXII 84-96.

- DUCOSTÉ (Maurice) — Note sur la bradypsychie comitiale — *Annales médico-psychologiques*, Juillet-Août 1920.
- EDER — Ueber ein leichtlösliches Schlafmittel aus der Veronal Gruppe — *Therapie d. Gegenwart*, Juin 1912.
- FARNELL (F. J.) — Luminal, its toxic effects with the report of two cases — *J. Am. M. Ass.* Chicago 1913 LXI 193.
- FRANKHAUSER — Ueber die Wirkung des Luminals auf epileptische Anfälle mit graphischer Darstellung der Fälle. — *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, Band XVII. Heft 4, 1913.
- FUCHS (W) — Epilepsie und Luminal *Münch. medizin. Wochenschr.* 1914, N° 46, p. 873-875.
- GEISSLER (Wal.) — Luminal, ein neues subkutan anwendbares, stark wirkendes Hypnotikum — *Münch. medizin. Wochenschr.* 1912, N° 17
- GEYMAYER (Oskar) — Ueber die Wirkungsweise des Luminals im allgemeinen und bei der Epilepsie im besonderen — *Klin. Therapeutischen Wochenschr.* 1912, N° 51.
- GRAEFFNER — Luminal, ein neues Schlafmittel — *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1912, N° 20.
- GREGOR (A) — Klinische und experimentelle Erfahrungen über Luminal und seine Nebenwirkungen — *Therap. Monatshefte*, Juin 1912.
- GRIMBERG (L) — Epilepsy and its treatment in Dispensaries. — *Medical Record*. New-York, 19 Mai 1917.
- HAUPTMANN — Luminal bei Epilepsie — *Münch. medizin. Wochenschr.* 1912, N° 35.
- HENRIKS (I) — Luminal Ved epileps. — *Tidsskr. f. d. norske Loegefor*, Kristiania 1919, XXX IX 617-621.
- HOVEN (H) — Contribution à l'étude du Luminal — *Bull. Soc. de Méd. ment. de Belgique*, Bruxelles 1913, 444-457 (Discussion) 419.
- HUCHARD — Traitement de l'Épilepsie — *Rev. gén. de Médecine* 1890.
- IMPENS (F) — Pharmakologisches über Luminal oder Phenyläthylbarbitursäure. — *Deutsche med. Wochenschr.* N° 20, 1912.
- KINO — Zur Luminalwirkung, besonders bei der Epilepsie — *Die Therapie der Gegenwart*, Septembre 1912.

- KOSTER (S) — Luminal als genees middel — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, Amsterdam 119 II, 1866-1873.
- KRESS (H) — Die Epilepsiebehandlung mit Luminal — *Therap. Halbmonatshefte*, 1 Avril 1920.
- LOEWE (S) — Klinische Erfahrungen mit Luminal — *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1912, N° 20.
- MAILLARD (Gaston) — Un traitement efficace de l'épilepsie. La phényléthylmalonylurée on Luminal. *L'Encéphale* N° 7, Juillet 1920.
- MARIE (Pierre) — Revue Générale de Clin. et de Thérap. — Paris 1918, XXXII 637-659.
- MELDOLA — Zur Behandlung der Epilepsie mit Luminal. — *Hamburger Aerzte-Correspondenz* 1913, p. 100.
- MEYER — Luminal. — *Psychiatr.-neurolog. Wochenschr.* 1912, N° 17
- DE MOOR (L) — Le Luminal dans l'insomnie et dans l'épilepsie. — *Bulletin de la Centraalkliniek de Gand*, Août 1913.
- DE MOOR (L) — Contribution à l'étude du Luminal dans l'insomnie, l'épilepsie et les états d'agitation. — *Journal medic. de Bruxelles*, 1913 XVIII 534-544.
- DE MOOR (L) — Le Luminal dans l'insomnie et dans l'épilepsie. *Belgique méd.*, Gand 1914 XXI, 112.
- MUELLER (Josine) — Epilepsiebehandlung mit Luminal. — *Deutsche med. Wochenschr.*, Leipzig und Berlin, 1919 XIV 580.
- PÉCHEUX (Alfred) — Contribution à l'étude de la Phényléthylmalonylurée (Luminal) *Thèse de Lille*, 1913.
- PIERRET et P. COMBEMALE — Sur une nouvelle médication hypnotique et sédatrice. Le Luminal ou phényléthylmalonylurée *Echo medical du Nord*, 23 Mars 1913.
- POUCHET — Action des Bromures — *Bull. gén. de Thérapeut. (etc.)* Paris 1918 CIXX 81-86.
- PRÉVOST (A. G. C.) — Contribution à l'étude du traitement de l'Epilepsie dite essentielle par le Venin de Crotale. — *Thèse de Lille*, 1914.
- RAFFEGEAU — De l'emploi du Luminal dans l'Epilepsie — *Extrait des Annales médico-psychologiques*, Mars-Avril 1920. Masson éditeur.
- REDONNET (Thomas Alday) — Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique, Zurich 1920.

- VAN REYSSCHOOT (J) — Contribution à l'étude du Luminal comme hypnotique, sédatif et antiépileptique. *Bull. Soc. de Méd. ment. de Belgique* — Bruxelles Juin 1913. N° 168. p. 271.
- SANGUINETI (L. R.) — Studio clinico sperimentale sopra un nuovo ipnotico (Luminal) — *Rassegna di studi-psichiat.* Sienne 1913 II 408-410.
- SIOLI — Ueber Klinische Erfahrungen mit einem neuen Schlafmittel dem Luminal — *Münch. mediz. Wochenschr.* 1912, N° 25
- SOLDADO (A) — Contribución al estudio de la acción y propiedades terapéuticas del ácido feniletíl-barbitúrico (Luminal) — *Semana med.*, Buenos Aires 1914 XXI 916-922.
- TIRETTA (G) — Studi Clinico sperimentale sul Luminal — *Giornale d. psichiat-clinic.* etc., Ferrare 1913 XII 199-215.
- VIDONI (G) Osservazioni sul «Luminal» — *Note e riv. di psichiat.*, Pesaro 1913 3. S. VI, 40-44.
- VINCENT (Cl.) Note sur le traitement de l'Épilepsie essentielle par le Luminal — *Bulletins et Mémoires de la Sté méd. des Hôpitaux de Paris* N° 16, 13 Mai 1920.
- ZIMMERMANN (W) — Ueber Nebenwirkungen von Luminal — *The-rap. Halbmonatsh.* Berlin 1920 XXXIV 79.

